

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/148736>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

1919

ABSORPTIE VAN IJZER BIJ ACHYLIA GASTRICA

J. F. M. FENNIS

ERRATA.

- p. 7: de pagina-nummers, behorende bij de paragrafen 4.3.3. en 4.3.4., dienen te worden veranderd van 42 in 43.
- p. 8: na paragraaf 5.2. invoegen:
5.3. Nauwkeurigheid van de methode. Minimaal detecteerbaar absorptie niveau, p. 51.
- p. 13: tussen SAMENVATTING en CURRICULUM VITAE invoegen:
LITERATUUR, p. 126.
- p. 42: deze pagina vervalt.
- p. 66: het derde getal, in de tabel opgegeven achter buis 1, moet worden veranderd in 37757.

ABSORPTIE VAN IJZER BIJ ACHYLIA GASTRICA

PROMOTOR: DR. J.H.M. VAN TONGEREN

ABSORPTIE VAN IJZER BIJ ACHYLIA GASTRICA

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE
GENEESKUNDE AAN DE KATHOLIEKE UNIVERSITEIT TE
NIJMEGEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. MR. F.J.F.M. DUYNSTEE, VOLGENS BESLUIT
VAN HET COLLEGE VAN DECANEN IN HET OPENBAAR
TE VERDEDIGEN OP VRIJDAG 14 FEBRUARI 1975,
DES MIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

JOHANNES FRANCISCUS MARIA FENNIS
GEBOREN TE HILVERSUM

KRIPS REPRO - MEPPEL

Dit proefschrift werd bewerkt in de Kliniek voor Inwendige Ziekten (hoofd: Prof. Dr. C.L.H. Majoor) van het Sint Radboud ziekenhuis te Nijmegen.

Gaarne wil ik de velen, die hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit proefschrift, oprecht dankzeggen.

Mijn bijzondere dank gaat uit naar de medewerkers van het isotopenlaboratorium van de Kliniek voor Inwendige Ziekten en met name naar mevr. A.C. Felten-Chardon, die de proefdoses bereidde en naar mevr. P.J.M. Louwerse-Aarden, die de absorptiemetingen verrichtte. De bereiding van het radioactieve hemoglobine geschiedde op het Centraal Dierenlaboratorium (hoofd: Dr. W.J.I. van der Gulden). Het afnemen van het bloed bij de proefpersonen en de uitvoering van de maaghevelingen geschiedde voor het grootste deel door de verpleegkundige staf van de interne polikliniek onder leiding van Zr. T.M. Hoogenbosch. De klinisch-chemische bepalingen werden verricht op het laboratorium van de interne afdeling (hoofd: Dr. A.P. Jansen). Aan de vervaardiging van de figuren en tabellen werd bijgedragen door de afdelingen medische illustratie en medische fotografie, en door mevr. L. van 't Laar-Langerveld. Het voorbereidende typewerk geschiedde door mevr. M.J.I. Hahn-Schuurs en mevr. C.M.M. van Oers-van Mil. Het definitieve typewerk werd verzorgd door mej. M.C.J. Beurskens. De correctie werd uitgevoerd door mevr. M.M. Fennis-van Rensen.

De statistische bewerking van de gegevens, vermeld in paragraaf 5.4. en in hoofdstuk 8, werd verricht door Drs. J.A.M. van Druten en Ir. H.J.J. van Lier, verbonden aan het Instituut voor Wetenschappelijke Dienstverlening. Hun kritische begeleiding in de beschrijving van deze resultaten betekende een belangrijke bijdrage. Bij de statistische bewerking en bij de presentatie van de overige onderzoeksresultaten werd aanzienlijke steun ondervonden van mej. Drs. W.C.A.M. Buys.

Financiële steun werd verkregen van de Nederlandse organisatie voor zuiver-wetenschappelijk onderzoek Z.W.O.

Aan Tineke en onze kinderen

HOOFDSTUK 1.	
INLEIDING EN VRAAGSTELLING.	15
HOOFDSTUK 2.	
LITERATUURGEGEVENS BETREFFENDE DE ABSORPTIE VAN IJZER BIJ ACHYLIA GASTRICA.	
2.1. Inleiding.	17
2.2. Absorptie van ijzer, dat van nature in voedsel aan- wezig is.	17
2.2.1. Absorptie van ijzer, aanwezig in eieren.	17
2.2.2. Absorptie van ijzer, aanwezig in andere voedingsmiddelen.	18
2.2.3. Conclusie.	18
2.3. Absorptie van hemoglobine-ijzer.	18
2.3.1. Absorptie van hemoglobine-ijzer bij achylie, vergeleken met de absorptie bij normale maag- zuurproductie.	18
2.3.2. Andere proeven wijzend op de irrelevantie van het maagzuur voor de absorptie van hemoglobine- ijzer.	19
2.3.3. Conclusie.	20
2.4. Absorptie van voedselijzer, gemeten met behulp van een speurdosis radioactief ijzer, toegevoegd aan een proefmaaltijd.	20
2.4.1. Inleiding.	20
2.4.2. Absorptie van een speurdosis radioactief ijzer, toegevoegd aan brood.	21
2.4.3. Absorptie van een speurdosis radioactief ijzer, toegevoegd aan een volledig ontbijt.	21
2.4.4. Zoutzuur of zuur maagsap verbeteren bij achylie de absorptie van een speurdosis radioactief ijzer, toegevoegd aan voedsel.	22
2.4.5. Conclusies.	23
2.5. Absorptie van ijzerzouten, toegediend in een een- voudige oplossing.	23

2.5.1. Absorptie van ijzerzouten bij achylie vergeleken met de absorptie bij normale maagzuurproductie.	23
2.5.2. Indirecte argumenten voor de betekenis van het maagzuur voor de absorptie van ijzerzouten.	24
2.5.3. Conclusie.	25
2.6. Commentaar.	25

HOOFDSTUK 3.

BEGRIPPEN EN DEFINITIES. KLINISCH-CHEMISCHE METHODEN.

3.1. Enkele begrippen en definities.	36
3.1.1. Absorptie en retentie van ijzer.	36
3.1.2. Achylia gastrica.	36
3.1.3. IJzergebrek.	37
3.2. Klinisch-chemische methoden.	37
3.2.1. Hemoglobinegehalte van het bloed; hematocriet.	37
3.2.2. Serumijzergehalte; totale ijzerbindingscapaciteit.	37
3.2.3. Latente ijzerbindingscapaciteit; transferrine-saturatiepercentage.	38
3.2.4. IJzerparameters.	38
3.2.5. Onderzoek van het zuurvormend vermogen van het maagslijmvlies.	38
3.2.5.1. Maagheveling.	38
3.2.5.2. Azuur-A test ("Diagnex blue test").	39

HOOFDSTUK 4.

METHODEN VOOR DE METING VAN DE IJZERABSORPTIE.

4.1. Inleiding.	40
4.2. Methoden zonder gebruikmaking van radioactief ijzer.	40
4.2.1. IJzerbalansonderzoek.	40
4.2.2. Orale ijzerbelastingsproeven.	40
4.3. Methoden waarbij de proefdosis ijzer is gemerkt met een radioactieve speurdosis.	41
4.3.1. Orale ijzerbelastingsproeven.	41
4.3.2. Meting van de incorporatie van het geabsorbeerde ijzer in de erythrocyten.	41
4.3.3. Faeces-excretie test.	42
4.3.4. Totale lichaamstelling.	42

HOOFDSTUK 5.

METING VAN DE IJZERABSORPTIE MET BEHULP VAN EEN TOTALE LICHAAAMSTELLER, ZOALS TOEGEPAST BIJ ONS ONDERZOEK.

5.1. Procedure.	46
5.2. Enkele kanttekeningen bij de gevolgde procedure.	46
5.2.1. Het nuchter zijn der proefpersonen.	46
5.2.2. Het tijdstip, waarop de uitgangswaarde wordt gemeten.	47
5.2.3. Het tijdstip, waarop de absorptiewaarde wordt gemeten.	49
5.4. Reproduceerbaarheid van de absorptiemeting.	52
5.4.1. Inleiding. Overzicht van de gegevens.	52
5.4.2. Reproduceerbaarheid van de absorptie uit de proefdosis met tweewaardig ijzer.	54
5.4.2.1. Onderzoek naar systematische verschil- len tussen de uitkomsten van de eerste en de tweede absorptiemeting.	54
5.4.2.2. De grootte van het absolute verschil tussen de uitkomsten van de eerste en tweede meting enerzijds, en enkele variabelen anderzijds.	55
5.4.2.3. Karakterisering van de reproduceer- baarheid door middel van een duplo- fout.	55
5.4.2.4. Beschouwing van de resultaten bij de proefpersonen, bij wie driemaal onder- zoek is verricht naar de absorptie van tweewaardig ijzer.	56
5.4.3. Reproduceerbaarheid van de absorptie uit de proefdosis met hemoglobine-ijzer.	56
5.4.3.1. Onderzoek naar systematische verschil- len tussen de uitkomsten van de eerste en de tweede absorptiemeting.	56
5.4.3.2. De grootte van het absolute verschil tussen de uitkomsten van de eerste en tweede meting enerzijds, en enkele an- dere variabelen anderzijds.	57

5.4.3.3. Karakterisering van de reproduceerbaarheid door middel van een duplo-fout.	58
5.4.3.4. Beschouwing van de resultaten bij de proefpersonen bij wie driemaal onderzoek is verricht naar de absorptie van hemoglobine-ijzer.	59
5.4.4. Commentaar.	59
HOOFDSTUK 6.	
DE PROEFDOSSES.	
6.1. Inleiding: De absorptie van ijzer hangt samen met de toedieningsvorm, die de oplosbaarheid van ijzer beïnvloedt.	61
6.2. Beschrijving van de proefdoses.	61
6.2.1. Proefdosis met tweewaardig ijzer in zuur milieu.	61
6.2.2. Proefdosis met driewaardig ijzer in neutraal milieu.	62
6.2.3. Proefdosis met hemoglobine-ijzer in neutraal milieu.	62
6.2.4. Proefdosis met ferrisorbitol in neutraal milieu.	62
6.3. Oriënterende experimenten betreffende de oplosbaarheid van het ijzer in de beschreven proefdoses.	63
6.3.1. Oplosbaarheid van tweewaardig ijzer in zuur milieu.	63
6.3.2. Oplosbaarheid van driewaardig ijzer in neutraal milieu.	63
6.3.3. Oplosbaarheid van hemoglobine-ijzer.	64
6.3.3.1. Oplosbaarheid van hemoglobine-ijzer in neutraal milieu.	64
6.3.3.2. Oplosbaarheid van hemoglobine-ijzer in zuur milieu.	64
6.3.4. Oplosbaarheid van ferrisorbitol in neutraal milieu.	66
6.4. Conclusie.	67
HOOFDSTUK 7.	
DE PROEFPERSONEN, BETROKKEN BIJ HET ONDERZOEK NAAR DE ABSORPTIE VAN IJZER.	

7.1. De proefpersonen met een achylie, bij wie ijzerabsorptie-onderzoek is verricht.	68
7.1.1. Criteria voor het aannemen van een achylie.	68
7.1.2. De diagnose manifeste en latente pernicioze anemie.	68
7.1.3. Achylie in afwezigheid van een (latente) pernicioze anemie.	70
7.1.4. Aantal proefpersonen met achylie, bij wie ijzerabsorptie-onderzoek kon worden verricht.	70
7.2. De proefpersonen die tot maagzuurvorming in staat waren en bij wie ijzerabsorptie-onderzoek is verricht.	71
7.2.1. Selectiecriteria.	71
7.2.2. Verantwoording voor het ontbreken van een systematische controle op de aanwezigheid van maagzuurvorming.	72
7.2.2.1. Literatuurgegevens.	72
7.2.2.2. Eigen waarnemingen over het voorkomen van achylie.	73
7.2.3. Conclusies; aantal proefpersonen met maagzuur, betrokken bij het absorptie-onderzoek.	76

HOOFDSTUK 8.

RESULTATEN VAN DE ABSORPTIEPROEVEN.

8.1. Absorptieproeven, waarbij als proefdosis 10 μ mol tweewaardig ijzer in zuur milieu is toegediend.	77
8.1.1. Inleiding. Bedoeling van het gebruik van deze proefdosis.	77
8.1.2. De twee met elkaar vergeleken groepen proefpersonen.	78
8.1.3. Verschillen tussen de beide groepen proefpersonen.	78
8.1.3.1. Verschillen wat betreft leeftijd, geslacht, en hematologische bepalingen (achtergrondvariabelen).	78
8.1.3.2. Verschillen in absorptie van tweewaardig ijzer.	78

8.1.4. Verbanden tussen de absorptie van tweewaardig ijzer en de achtergrondvariabelen.	81
8.1.5. Absorptie binnen de geslachten.	81
8.1.6. De absorptie uit een proefdosis van 10 μ mol tweewaardig ijzer als index voor de toestand der ijzerreserves.	83
8.1.6.1. De absorptie van tweewaardig ijzer bij manifest ijzergebrek.	84
8.1.6.2. De absorptie van tweewaardig ijzer bij latent ijzergebrek.	85
8.1.7. Conclusies.	85
8.2. Absorptieproeven, waarbij als proefdosis 10 μ mol driewaardig ijzer in neutraal milieu is toegediend.	87
8.3. De absorptie van ferrisorbitol in neutraal milieu bij proefpersonen met een achylie.	89
8.4. De absorptie van hemoglobine-ijzer.	90
8.4.1. De twee met elkaar vergeleken groepen proefpersonen.	90
8.4.2. Verschillen tussen de beide groepen proefpersonen.	90
8.4.2.1. Verschillen wat betreft achtergrondvariabelen.	90
8.4.2.2. Verschillen in absorptie van hemoglobine-ijzer.	92
8.4.3. Verbanden tussen de absorptie van hemoglobine-ijzer en de achtergrondvariabelen.	92
8.4.4. Absorptie binnen de geslachten.	93
8.4.5. Absorptie van hemoglobine-ijzer bij onderverdeling van de beide groepen proefpersonen naar het al of niet aantoonbaar zijn van ijzergebrek.	95
8.4.5.1. Criteria voor ijzergebrek.	95
8.4.5.2. Absorptie van hemoglobine-ijzer gerelateerd aan het al of niet aanwezig zijn van een ijzergebrek, zonder verdeling van de proefpersonen naar het geslacht.	96

8.4.5.3. Absorptie van hemoglobine-ijzer gerelateerd aan het al of niet bestaan van een ijzergebrek, na onderverdeling van de proefpersonen volgens geslacht.	96
8.4.6. De relatie tussen de absorptie van hemoglobine-ijzer en de absorptie van tweewaardig ijzer.	97
8.4.7. Conclusies.	101
8.5. Samenvatting van de resultaten van de absorptieproeven.	101

HOOFDSTUK 9.

VERGELIJKING VAN EEN GROEP LIJDERS AAN ACHYLIA GASTRICA MET EEN GROEP CONTROLEPERSONEN WAT BETREFT HEMOGLOBINE-GEHALTE EN IJZERPARAMETERS.

9.1. Inleiding.	103
9.2. De proefpersonen.	103
9.2.1. De proefpersonen met achylie.	103
9.2.2. De proefpersonen, die tot maagzuursecretie in staat waren.	104
9.3. Methoden van vergelijking.	105
9.4. Resultaten.	105
9.4.1. Inleiding.	105
9.4.1.1. Relatie tussen de onderzochte grootheden en het geslacht van de proefpersonen.	105
9.4.1.2. Relatie tussen de onderzochte grootheden en de leeftijd van de proefpersonen.	106
9.4.2. Beschrijving van de vergelijkingsresultaten.	107
9.4.2.1. Vergelijking ten aanzien van het hemoglobinegehalte.	107
9.4.2.2. Vergelijking ten aanzien van de hematocriet.	108
9.4.2.3. Vergelijking ten aanzien van het serumijzergehalte.	108
9.4.2.4. Vergelijking ten aanzien van de totale ijzerbindingscapaciteit.	110

9.4.2.5. Vergelijking ten aanzien van de latente ijzerbindingscapaciteit.	110
9.4.2.6. Vergelijking ten aanzien van het transferrinesaturatiepercentage.	111
9.4.3. Samenhang tussen de bestaansduur van de pernicioze anemie en de waarden van hemo- globinegehalte en ijzerparameters.	112
9.5. Bespreking en conclusies.	114
HOOFDSTUK 10. BESCHOUWINGEN EN CONCLUSIES.	116
HOOFDSTUK 11. SAMENVATTING.	123
CURRICULUM VITAE.	135

LIJST VAN AFKORTINGEN EN SYMBOLEN.

Afkortingen.

Hb	hemoglobinegehalte van het bloed
Hb-ijzer	hemoglobine-ijzer
Ht	hematocriet
SY	serumijzergehalte
TYBC	totale ijzerbindingscapaciteit
LYBC	latente ijzerbindingscapaciteit
transf. sat. perc.	transferrinesaturatiepercentage

Symbolen.

n	aantal waarnemingen of proefpersonen
m	gemiddelde
sd	standdaarddeviatie
r	correlatiecoëfficiënt
p	overschrijdingskans; alle overschrijdingskansen zijn tweezijdig getoetst.

Symbolen voor het aanduiden van de grootte van de overschrijdingskansen:

blanco	$p > 0,1$
(*)	$0,05 < p < 0,1$
*	$0,01 < p < 0,05$
**	$p < 0,01$

Opmerking:

Wanneer van ijzerdoses of van ijzerverbindingen in dit proefschrift hoeveelheden worden opgegeven, wordt steeds geduid op de hoeveelheid elementair ijzer.

INLEIDING EN VRAAGSTELLING.

De vraag naar de invloed van het ontbreken van maagzuur (achylia gastrica) op de absorptie van ijzer wordt niet eensluidend beantwoord. Soms wordt gesteld, dat aan de pathogenetische betekenis van de achylie voor het ontstaan van ijzertekorten nauwelijks kan worden getwijfeld (Ganzoni, 1969). In de farmaceutische propaganda is op dit punt zelfs van enige twijfel geen sprake (Differentiaal diagnostische criteria, 1972). Een enkele maal vindt men daarentegen uitspraken als van Montz (1969): "Mangel an Magensäure stört wider Erwarten die Eisenresorption nicht". Veel vaker wordt echter aan het maagzuur wel degelijk een rol bij de ijzerabsorptie toegeschreven. Zo vindt men in een recent overzicht over de ijzerabsorptie: "Absorption of iron in man is generally reduced when the gastric secretion is restricted or entirely interrupted" (Forth en Rummel, 1973). Ook in de handboeken vindt men deze opvatting in verschillende modificaties terug. Heinkel (1970) schrijft in het Lehrbuch der Inneren Medizin van Gross e.a.: "Die Resorption des natürlichen Eisens setzt ein saures Magenmilieu voraus". In Goodman en Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics stelt Herbert (1970): "Achlorhydria may decrease iron absorption". Ook Wintrobe (1967) acht in zijn Clinical Hematology de achylie een mogelijke handicap voor de absorptie van ijzer, zeker in geval van toegenomen ijzerbehoeften. In Harrison's Principles of Internal Medicine noteren Wintrobe en Lee (1974): "The gastric hydrochloric acid favors ionization and thus absorption". Sleisenger (1971) stelt in Cecil-Loeb, Textbook of Medicine, dat met een achylie een verminderde ijzerabsorptie gepaard gaat. In hetzelfde handboek schrijft Brown (1971): "Patients with achlorhydria have inefficient absorption of food iron, and cannot increase iron uptake effectively when they become iron deficient".

In het algemeen is men dus van mening, dat een achylie voor de absorptie van ijzer wel degelijk een handicap vormt. Geheel in strijd met deze opvatting is echter onze indruk, - die men ook wel bij andere clinici kan vinden (zie Wintrobe en Lee, 1974) - dat

bij patiënten met pernicieuze anemie, die dus met zekerheid en vaak langdurig een achylie bezitten, niet vaker een ijzergebrek wordt aangetroffen dan bij patiënten, die wel tot maagzuursecretie in staat zijn.

Deze discrepantie was voor ons aanleiding om zelf een onderzoek in te stellen naar de mogelijke invloed die de aan- of afwezigheid van maagzuur heeft op de absorptie van ijzer. De omstandigheid, dat wij in de Kliniek voor Inwendige Ziekten konden beschikken over een totale lichaamsteller, was voor de realisering van dit onderzoek van grote betekenis. Daarnaast hebben wij getracht om de patiënten, die bij ons onder controle waren wegens een pernicieuze anemie, te vergelijken met een groep controlepersonen wat betreft enkele hematologische parameters voor de ijzervoorraad, dit om na te gaan in hoeverre een achylie al is het maar op den duur persé moet leiden tot een ijzertekort.

LITERATUURGEGEVENS BETREFFENDE DE ABSORPTIE VAN IJZER BIJ
ACHYLIA GASTRICA.

2.1. INLEIDING.

In 1932 publiceerden Minot en Heath over de behandeling van bloedarmoede met orale toediening van ijzer. Bij de patiënten, die tot maagzuurproductie in staat waren, was de reticulocytenpiek gemiddeld hoger dan bij de patiënten met achylie. De stijging van het hemoglobine-gehalte verliep het snelst bij de patiënten met maagzuur. Kellog en Mettier (1936) zagen bij vier anemische lijders aan een ulcus duodeni, dat de bloedarmoede ondanks een ijzerrijk dieet niet herstelde, zolang er regelmatig alkali werd toegediend. Reeds enkele dagen na het staken van de antacida echter begon het hemoglobine-gehalte van het bloed te stijgen.

Op grond van dergelijke waarnemingen ontstond de mening, dat de afwezigheid van maagzuur een handicap zou betekenen voor de absorptie van ijzer. Uitgebreider onderzoek van deze hypothese werd mogelijk, toen voor de meting van de absorptie gebruik kon worden gemaakt van radioactief ijzer. In het hier volgend overzicht zijn de verschillende onderzoeken gerangschikt naar de toedieningsvorm van het ijzer, waarvan de absorptie werd bestudeerd.

2.2. ABSORPTIE VAN IJZER, DAT VAN NATURE IN VOEDSEL AANWEZIG IS.

2.2.1. *Absorptie van ijzer, aanwezig in eieren.*

Door aan kippen parenteraal radioactief ijzer toe te dienen is het mogelijk eieren te verkrijgen, waarin het van nature aanwezige ijzer radioactief gemerkt is. Moore en Dubach (1951) gaven drie van dergelijke eieren aan een tweetal patiënten met een behandelde pernicioze anemie; de absorptie bedroeg resp. 0 en 2,2%. Negen normale proefpersonen absorbeerden gemiddeld 4%. Een herhaling van de proef bij de pernicioso-lijdende, nu echter na vermenging van de eieren met 60 ml 0,1 n HCl, bracht geen hogere

uitkomsten. Enkele jaren later besprak Moore (1955) het probleem opnieuw. Ook nu lukte het hem niet om in gevallen van achylie de absorptie van ijzer uit eieren te doen toenemen door toevoeging van zoutzuur aan de proefmaaltijd. In overeenstemming hiermee konden ook Callender e.a. (1970) geen verband aantonen tussen de absorptie van ei-ijzer enerzijds en de zuurproductie van de maag anderzijds.

2.2.2. *Absorptie van ijzer, aanwezig in andere voedingsmiddelen.*

Ook van andere voedingsmiddelen is het van nature aanwezige ijzer langs biologische weg radioactief gemaakt: vlees, lever, granen, groenten (Moore en Dubach, 1951; Chodos e.a., 1957; Hus-sain e.a., 1965). Björn-Rasmussen (1973) vond bij 5 patiënten met een pernicieuze anemie een gemiddelde absorptie van 0,7% uit een proefmaaltijd bereid uit bloem van sojabonen, waarin de speurdosis langs biologische weg was geïncorporeerd. In een andere studie vonden Björn-Rasmussen e.m. (1973) uit dezelfde proefmaaltijd bij normale proefpersonen een gemiddelde absorptie van 2,6%. Overigens zijn systematische onderzoeken met proefmaaltijden, waarin de speurdosis langs biologische weg is ingebouwd, mij bij patiënten met achylie niet bekend.

2.2.3. *Conclusie.*

Er is bij patiënten met achylie slechts weinig onderzoek verricht met behulp van proefmaaltijden, waarin het fysiologisch aanwezige ijzer langs biologische weg radioactief was gemaakt. In feite is er alleen gewerkt met ei-ijzer en met ijzer in sojabonen, waarvan ook bij normale proefpersonen de absorptie erg laag is.

2.3. ABSORPTIE VAN HEMOGLOBINE-IJZER.

2.3.1. *Absorptie van hemoglobine-ijzer bij achylie, vergeleken met de absorptie bij normale maagzuurproductie.*

Biggs e.a. (1961) gaven hun proefpersonen 5 mg hemoglobine-ijzer, opgelost in water. Een groep van 9 niet-anemische patiënten

met achylie absorbeerde gemiddeld 18%; 14 vergelijkbare proefpersonen die wèl tot maagzuurvorming in staat waren, absorbeerden gemiddeld 14%. In geval van ijzerdeficiëntie lag zowel bij de 5 proefpersonen zònder als bij de 11 proefpersonen mèt maagzuur de absorptie van hemoglobine-ijzer duidelijk hoger: gemiddeld resp. 26 en 27%. Een invloed van het maagzuur op de absorptie van hemoglobine-ijzer konden zij dus niet vaststellen.

Waxman e.a. (1968) meenden, dat in geval van achylie de absorptie van hemoglobine-ijzer minder goed verliep. Hun controle-groep bestond echter uit slechts 2 eigen proefpersonen; de overige "normaalwaarden" ontleenden zij aan de literatuur. De resultaten van Heinrich (1970) tonen in geval van achylie zelfs enig voordeel wat betreft de absorptie van hemoglobine-ijzer. Een vijftal behandelde patiënten met pernicieuze anemie en normale ijzer-reserves absorbeerde uit 10 μmol (= 0,56 mg) hemoglobine-ijzer gemiddeld 22%, terwijl bij 44 vergelijkbare proefpersonen met normale maagzuurvorming een gemiddelde absorptie werd gevonden van 20%. Uit een gift van 5 mg hemoglobine-ijzer aan 15 patiënten met achylie en aan 17 normale proefpersonen - allen hadden voldoende ijzerreserves - werd een gemiddelde absorptie waargenomen van resp. 15 en 7,5%.

2.3.2. Andere proeven wijzend op de irrelevantie van het maagzuur voor de absorptie van hemoglobine-ijzer.

Biggs e.a. (1961) gaven aan 11 proefpersonen met achylie 5 mg hemoglobine-ijzer; de absorptie bedroeg gemiddeld 22%. Herhaling van de proef, waarbij de proefpersonen vóór de hemoglobi-nedosis eerst 100 ml zuur maagsap kregen toegediend, bracht een gemiddelde absorptie van 20,5%. Turnbull e.a. (1962) gaven aan 3 normale proefpersonen 5 mg hemoglobine-ijzer; de absorptie was gemiddeld 11,2%. Stimulering van de maagzuur-secretie door histalog of caffeïne-Na-benzoaat deed de absorptie van het hemoglobine-ijzer niet toenemen: gemiddeld 9%.

Jacobs e.a. (1964) gaven aan 7 personen met een pernicieuze anemie tweemaal 5 mg hemoglobine-ijzer. De ene maal was de dosis opgelost in 300 ml water, de andere maal in 300 ml 0,05 n HCl. De absorptie bedroeg gemiddeld resp. 13,4 en 9,6%.

Charlton e.a. (1964) verrichtten een dergelijke proef. Bij 8 proefpersonen zonder achylie vonden zij na 5 mg hemoglobine-ijzer, toegediend in 250 ml water, een absorptie van gemiddeld 14,9%. Werd het hemoglobine-ijzer bij dezelfde proefpersonen toegediend in 250 ml 10% alcohol, een stimulans van de maagzuurproductie, dan was de gemiddelde absorptie niet hoger: 13,4%

2.3.3. *Conclusie.*

De beschikbare gegevens wijzen erop dat de absorptie van hemoglobine-ijzer niet nadelig wordt beïnvloed door afwezigheid van zuur in de maaginhoud.

2.4. ABSORPTIE VAN VOEDSELIJZER, GEMETEN MET BEHULP VAN EEN SPEURDOSIS RADIOACTIEF IJZER, TOEGEVOEGD AAN EEN PROEF-MAALTIJD.

2.4.1. *Inleiding.*

De bereiding van voedingsmiddelen, waarin het aanwezige ijzer langs biologische weg is gemerkt met radioactief ijzer, is zeer bewerkelijk. Nog moeilijker lijkt het om een complete maaltijd zodanig met radioactief ijzer te merken, dat het gedrag van de speurdosis representatief is voor al het natuurlijk aanwezige ijzer. Door velen is gepoogd deze situatie te benaderen door aan een standaard-maaltijd een speurdosis radioactief ijzer toe te voegen.

Een dergelijke procedure heeft uiteraard alleen betekenis, indien men kan aannemen dat het gedrag van de toegevoegde speurdosis goed overeenkomt met het gedrag van het ijzer, dat van nature in voedsel aanwezig is. De laatste jaren zijn er gegevens gekomen, waaruit blijkt dat zo'n toegevoegde speurdosis van een radioactief ijzerzout zich inderdaad goed mengt met het normaal in het voedsel voorkomende ijzer voor zover dit ijzer zich niet in de haem-vorm bevindt (Cook e.a., 1972; Björn-Rasmussen e.a., 1972, 1973). Deze onderzoekers voorzagen het ijzer, voorkomend in eieren en in plantaardige voedingsmiddelen als granen, rijst, maïs en bonen, langs biologische weg van een speurdosis ⁵⁵Fe.

Tijdens de bereiding van deze voedingsmiddelen tot een maaltijd werd een speurdosis toegevoegd van een zout van ^{59}Fe . Bij meting van de ijzerabsorptie bleek dan, dat van beide isotopen een gelijk percentage werd opgenomen. Blijkbaar kan het gedrag van een speurdosis ijzer, toegevoegd aan de maaltijd, inderdaad beschouwd worden als representatief voor het gedrag van het (niet-haem-) ijzer, dat in deze maaltijd aanwezig is. Mogelijk geldt dit ook bij proefpersonen, die lijden aan een achylie (Björn-Rasmussen, 1973).

2.4.2. *Absorptie van een speurdosis radioactief ijzer, toegevoegd aan brood.*

Williams (1959) voegde aan brood tijdens het bakproces ^{59}Fe toe. Een hoeveelheid van dit brood, bevattende 0,6 à 0,7 mg "koud" ijzer, gaf hij aan 8 patiënten met ijzergebrek. De 4 proefpersonen, die tot maagzuursecretie in staat waren, absorbeerden gemiddeld 6,4% van de aan het brood toegevoegde speurdosis; de 4 patiënten met een "histamine-refractaire" achylie slechts 0,1%.

Cook e.a. (1964) gaven als proefontbijt 20 g brood, waarin 0,17 mg "koud" ijzer. Tijdens het ontbijt dronken de proefpersonen 150 ml water, waarin een speurdosis van $^{59}\text{FeSO}_4$. Alle proefpersonen hadden normale ijzerreserves. Evenals Williams vonden ook Cook e.a. dat een achylie voor de absorptie van ijzer in deze proefopstelling een duidelijke handicap betekende: 9 patiënten met een pernicieuze anemie absorbeerden gemiddeld 19,8%; doch 9 proefpersonen met normale maagzuurvorming absorbeerden 35,2% ($p < 0,01$).

2.4.3. *Absorptie van een speurdosis radioactief ijzer, toegevoegd aan een volledig ontbijt.*

Enkele auteurs hebben gewerkt met ingewikkelder proefmaaltijden, samengesteld uit brood of crackers, beleg en vruchtensappen. De radioactieve speurdosis ijzer werd dan tijdens de maaltijd toegediend.

Pirzio-Biroli e.a. (1958) gaven zo'n ontbijt, waarin 4,6 mg

"koud" ijzer, aan 4 patiënten met een pernicieuze anemie en aan 20 controlepersonen. Beide groepen proefpersonen absorbeerden gemiddeld 5,3%.

Goldberg e.a. (1963) daarentegen vonden wel degelijk een invloed van het maagzuur op de absorptie van ijzer uit een dergelijk ontbijt. Hun proefontbijt bevatte 12,5 mg "koud" ijzer. Zij gaven dit aan 15 vrouwen met een ijzergebrek. Van hen hadden er 7 een achylie; de overigen waren tot maagzuursecretie in staat. De absorptie van ijzer was gemiddeld resp. 18,5 en 57,5% ($p < 0,01$). Ook Jacobs e.a. (1966) gebruikten een min of meer volledig ontbijt als proefmaaltijd. Het ijzergehalte bedroeg 10 mg. Het ontbijt werd gegeven aan 13 personen met ijzergebrek; 5 van hen hadden een achylie. De resultaten tonen dezelfde trend als die van Goldberg; de proefpersonen met achylie absorbeerden met gemiddeld 39% minder dan de personen met een normale hoeveelheid maagzuur: 63,1%.

2.4.4. *Zoutzuur of zuur maagsap verbeteren bij achylie de absorptie van een speurdosis radioactief ijzer, toegevoegd aan voedsel.*

Jacobs e.a. (1967) gaven aan 3 patiënten met ijzergebrek en achylie tweemaal eenzelfde volledig ontbijt. Tijdens het ontbijt werd de proefpersonen een speurdosis ⁵⁹Fe aangeboden. De ene maal was de speurdosis opgelost in 200 ml water, de andere maal in 200 ml 0,1 n HCl. Er werden ijzerabsorpties gemeten van gemiddeld resp. 20,8 en 35,7%. Dezelfde auteurs gaven dit proefontbijt ook aan 7 patiënten met ijzergebrek en achylie. Thans werd de speurdosis radioactief ijzer de ene maal opgelost in 150 ml water, en de andere maal in ongeveer evenveel vers maagsap van een maagzuurproducerende patiënt met een ijzergebrek. De ijzerabsorptie bedroeg gemiddeld resp. 11,6 en 21,9%.

Zoals reeds vermeld gaven Cook e.a. (1964) aan hun proefpersonen met pernicieuze anemie een proefontbijt bestaande uit brood; de speurdosis ⁵⁹Fe werd tijdens de maaltijd toegediend. Bij 6 proefpersonen kon het onderzoek meermalen worden verricht; de ene maal was de speurdosis opgelost in water, de andere maal in zuur maagsap. De ijzerabsorpties bedroegen gemiddeld resp.

21,8 en 50,6% ($p < 0,005$).

Tot overeenkomstige resultaten kwamen Jacobs en Owen (1969). Zij gaven aan 3 patiënten met pernicieuze anemie enkele malen een proefmaaltijd bestaande uit 200 ml soep waarin ongeveer 55 g kippenvlees. Aan de soep werd ^{59}Fe -citraat toegevoegd. Eenmaal werd de soep gegeven na verdunning met 200 ml water, een andere maal na verdunning met zuur maagsap. De gemiddelde absorpties van ^{59}Fe waren resp. 12,6 en 48,2%.

2.4.5. *Conclusies.*

De afwezigheid van zuur in het maagsap vormt een handicap voor de absorptie van een speurdosis geïoniseerd ^{59}Fe , die aan een maaltijd wordt toegevoegd. Er zijn aanwijzingen dat het gedrag van een dergelijke speurdosis inderdaad representatief is voor het gedrag van het niet-haem ijzer in de maaltijd. Door toevoeging van zoutzuur of van zuur maagsap wordt de absorptie van het radioactieve ijzer duidelijk verbeterd.

2.5. ABSORPTIE VAN IJZERZOUTEN, TOEGEDIEND IN EEN EENVOUDIGE OPLOSSING.

2.5.1. *Absorptie van ijzerzouten bij achylie vergeleken met de absorptie bij normale maagzuurproductie.*

Heinrich (1970) gaf zijn proefpersonen 0,56 mg tweewaardig radioactief gemerkt ijzer in 0,001 n HCl. In deze vorm werd het ijzer door patiënten met een achylie even goed geabsorbeerd als door een groep proefpersonen met maagzuur.

Walz e.a. (1970) dienden als proefdosis radioactief gemerkt FeCl_3 in water toe. In geval van achylie bedroeg de absorptie slechts ruim 2% van de dosis; een controlegroep toonde een gemiddelde absorptie van bijna 16%.

Boddy en Will (1969) vonden evenals Heinrich (1970) dat de absorptie van een ijzerzout bij achylie ongestoord verliep. Door het ontbreken van allerlei gegevens is hun onderzoek echter niet goed te beoordelen.

De resultaten van Heinrich en van Walz e.a. betreffende de

invloed van een achylie op de absorptie van ijzerzouten behoeven niet met elkaar in strijd te zijn. Het verschil in de aard van de oplossing, waarin zij het ijzer aan hun proefpersonen aanboden en het verschil in het soort ijzer, dat werd toegediend, maken een vergelijking eigenlijk niet mogelijk.

2.5.2. Indirecte argumenten voor de betekenis van het maagzuur voor de absorptie van ijzerzouten.

Jacobs e.a. (1964) gaven aan 7 personen met een achylie tweemaal 5 mg radioactief gemerkt ferroascorbaat, de ene maal opgelost in water, de andere maal in 0,05 n HCl. De absorpties bedroegen gemiddeld bijna 11 en ruim 19%. Door toediening in zuur milieu werd dus de absorptie van het ferroascorbaat in geval van achylie verdubbeld.

Nog duidelijker is het belang van een zuur milieu voor de absorptie van driewaardige ijzerzouten. Aan 10 proefpersonen met een achylie gaven Jacobs e.a. (1964) tweemaal 5 mg ferrichloride, de ene maal "opgelost" in water, de andere maal in 0,05 n HCl. Uit de neutrale oplossing werd gemiddeld slechts 2% geabsorbeerd; uit de zure oplossing echter ruim 9%, dus ruim 4 x zoveel.

In overeenstemming hiermee zijn de waarnemingen van Charlton e.a. (1964). Bij 6 normale proefpersonen maakte het voor de ijzerabsorptie weinig uit, of een proefdosis van 5 mg ferroascorbaat werd toegediend in water of in 10% alcohol: de absorptiepercentages bedroegen gemiddeld resp. 18,8 en 17,5. Bij 17 proefpersonen, die eveneens tot maagzuurproductie in staat waren, bleek voor de absorptie van ferrichloride de stimulering van de maagzuursecretie van duidelijke invloed: van 5 mg FeCl_3 in water en van 5 mg FeCl_3 in 10% alcohol absorbeerden zij gemiddeld resp. 4,1 en 22,6%. Een viertal patiënten met een achylie toonde daarentegen géén toeneming van de ijzerabsorptie indien het ferrichloride in alcohol werd toegediend in plaats van in water.

Een bijzondere plaats wordt ingenomen door de publicatie van Schade, Cohen en Conrad (1968). Zij bereidden van ferrichloride en natriumascorbaat twee verschillende proefdoses, die daarin verschilden dat in het ene geval het natriumascorbaat aan de zure ferrichloride-oplossing werd toegevoegd vóórdat deze oplossing

werd geneutraliseerd tot een pH van 8, terwijl in het andere geval het natriumascorbaat pas werd toegevoegd nadat de ferrichloride-oplossing was geneutraliseerd. Zij lieten zien, dat in het eerste geval het ijzer in oplossing bleef, terwijl in het tweede geval een neerslag van ferrihydroxyde ontstond, dat ook door toevoeging van natriumascorbaat niet meer tot oplossing kwam. Normale proefpersonen konden uit beide proefdoses het ijzer goed absorberen. Patiënten met een pernicieuze anemie absorbeerden het ijzer alleen uit die oplossing waaraan het natriumascorbaat vóór neutralisatie was toegevoegd.

2.5.3. *Conclusie.*

Er is slechts betrekkelijk weinig onderzoek verricht naar de absorptie van ijzerzouten toegediend in eenvoudige waterige oplossing in geval van achylia gastrica. De beschikbare gegevens wijzen erop, dat een lage pH de absorptie van ijzerzouten duidelijk bevordert; dit geldt nog meer voor de drie- dan voor de tweewaardige ijzerzouten. Het onderzoek van Schade e.m. (1968) laat daarbij zien, dat in geval van achylie ook uit neutrale oplossingen ijzer kan worden geabsorbeerd indien de ijzerionen op een of andere wijze in opgeloste toestand kunnen worden gehouden. In hoofdstuk 10 wordt hierop uitvoerig teruggekomen.

2.6. COMMENTAAR.

Het hierboven gerefereerde onderzoek is samengevat in tabel 1. Op veel punten is detailkritiek op deze onderzoeken mogelijk. Zo zijn aard en samenstelling van het proefontbijt soms niet zeer duidelijk beschreven (Williams, 1957; Boddy en Will, 1969; Walz e.a., 1970). Het tijdstip waarop de proefmaaltijd werd ingenomen, is niet altijd vermeld (Goldberg e.a., 1963). Soms zijn de proefpersonen niet nuchter of worden in dit opzicht geen mededelingen gedaan. (Pirzio-Biroli e.a., 1957; Turnbull e.a., 1962; Goldberg e.a., 1963). Slechts enkelen verrichtten hun absorptiemetingen met behulp van totale lichaamstelling (Boddy en Will, 1969; Jacobs en Owen, 1969; Callender e.a., 1970; Walz e.a., 1970; Heinrich, 1970; Björn-Rasmussen, 1973). Soms werd de

achylie onvoldoende vastgelegd (Williams, 1957; Biggs e.a., 1961; Charlton e.a., 1964). Enkele malen worden ook groepen proefpersonen met elkaar vergeleken wat betreft de ijzerabsorptie, zonder dat gegevens worden verstrekt over de vergelijkbaarheid van deze groepen wat betreft gezondheidstoestand, leeftijd, geslacht of ijzervoorraad (Biggs e.a., 1961; Boddy en Will, 1969). Soms zijn groepen proefpersonen in deze opzichten zelfs in het geheel niet vergelijkbaar (Pirzio-Biroli e.a., 1957).

Desondanks zijn er wel enkele conclusies te trekken. Directe waarnemingen betreffende de invloed van het ontbreken van maagzuur op de absorptie van het ijzer, dat van nature in het voedsel aanwezig is, zijn er in onvoldoende mate. De absorptie van hemoglobine-ijzer wordt door een achylie niet gehinderd; hoewel dit door de verschillende auteurs niet expliciet wordt uitgesproken, is misschien zelfs het tegenovergestelde het geval. Experimenten waarbij een radioactieve speurdosis van anorganisch ijzer aan een min of meer complete maaltijd wordt toegevoegd, wijzen op een handicap wat betreft de ijzerabsorptie voor personen met een achylie. Dergelijke experimenten bij personen met een achylie, waarbij radioactief gemerkt haem-ijzer aan de proefmaaltijd werd toegevoegd, zijn mij niet bekend. Op de absorptie van ijzerzouten, toegediend in een eenvoudige oplossing, kan de achylie een duidelijk nadelige invloed hebben, vooral als het om driewaardig ijzer gaat. Op de achtergronden, die bij deze waarnemingen en conclusies een rol zouden kunnen spelen, zal in hoofdstuk 10 uitvoeriger worden ingegaan.

TABEL 1.

Literatuur overzicht betreffende
de absorptie van ijzer bij achylia
gastrica (p. 27 - 35).

AUTEUR (JAAR)	PROEFDOSIS	TIJDSTIP PROEF- DOSIS	METHODE ABSORPTIE METING	PROEFPERSONEN MET ACHYLIE				CONTROLEPERSONEN				
				diagnose achylie	n	leeft.	ijzer- voorraad	Fe-abs. % dosis m (spr.)	n	leeft.	ijzer- voorraad	Fe-abs. % dosis m (spr.)
Moore en Dubach (1951)	eieren waarin 3 mg ijzer; speur- dosis biologisch geïncorporeerd	ontbijt en nuchter	erythroc. incorpora- ratie	pernic. anemie	2	60-72	geen anemie	0 en 2	10	22-34		4 (1-8)
	idem, nu in 60 ml 0,1 n HCl	idem	idem	idem	2	idem	idem	+ nil				
Bjorn- Rasmussen e.a. (1972, 1973)	sojabonenmeelkoek waarin 2,5 mg ij- zer; speurdosis ⁵⁵ Fe biologisch geïncorporeerd; tevens ⁵⁹ Fe als "extrinsic tag"	ontbijt en nuchter	erythroc. incorpora- ratie + tot. lich. telling na 2 weken	pern. anemie	4	52-61	geen anemie	0,6 0,1-1,4	15	?	geen anemie	2,6 0,2-9,4
	idem	idem	idem	pern. anemie	1	42	ijzer- gebrek	1,2	4	37-54	ijzer- gebrek	5,7 2,5-8,0
Biggs e.a. (1961)	5 mg Hb- ⁵⁹ Fe in water	ontbijt en nuchter	faeces- excretie	6x pern. anemie; Kay-test; "histam. refract."	9	?	geen anemie	18 (2-42)	14	?	geen anemie	14 (1-32)
	idem	idem	idem	idem	5	?	ijzer- gebrek	26 (11-68)	11	?	ijzer- gebrek	27 (1-50)

	idem	idem	idem	idem	11	?	?	22 (2-70)				
					dezelfden							
	idem, nu in 100 ml zuur maagsap	idem	idem	idem	11	?	?	20,5 (5-85)				
Waxman e.a. (1968)	4 mg Hb- ⁵⁹ Fe in tomatensap	ontbijt en nuchter	totale lichaams- telling na 2 wk.	pern. anemie	5	?	ijzer- gebrek	10 (3-21)	2	?	ijzer- gebrek	18, 22
Heinrich (1970)	0,56 mg Hb- ⁵⁹ Fe	ontbijt en nuchter	tot. lich telling na 2 wk.	pern. anemie	5	?	normaal	22 sd 2,4	44	?	normaal	20 sd 10
	idem	idem	idem	pern. anemie	1	?	ijzer- gebrek	34	19	?	ijzer- gebrek	30 sd 13
	5 mg Hb- ⁵⁹ Fe	idem	idem	pern. anemie	12	?	normaal	15 sd 5,6	17	?	normaal	7,5 sd 2,4
Turnbull e.a.	5 mg Hb- ⁵⁹ Fe in tomatensap	17 u; nuchter vanaf 13 u	erythroc. incorpora- tie						3	?	bloed- donores	11 6-14,5
									dezelfden			
	idem, toegediend na histalog of caffeine	idem	idem						3	?	bloed- donores	9 (5-14)

AUTEUR (JAAR)	PROEFDOSIS	TIJDSTIP PROEF- DOSIS	METHODE ABSORPTIE METING	PROEFPERSONEN MET ACHYLIE			CONTROLEPERSONEN		
				diagnose achylie	n leeft. ijzer- voorraad	Fe-abs. % dosis m (spr.)	n	leeft. ijzer- voorraad	Fe-abs. % dosis m (spr.)
Charlton e.a. (1964)	5 mg Hb- ⁵⁹ Fe in 300 ml water	nuchter	erythroc. incorporatie				8	hemat.	15
	idem, Hb- ⁵⁹ Fe echter opgelost in 10% alcohol	idem	idem				 dezelfden 8	normaal	(6-22)
Jacobs e.a. (1964)	5 mg Hb- ⁵⁹ Fe in 300 ml water	ontbijt en nuchter	erythroc. incorporatie	pern. anemie	7 ? ?	13 (4-24)			
	idem, Hb- ⁵⁹ Fe echter opgelost in 0,05 n HCl	idem	idem	pern. anemie	7 ? ?	10 (2-29)			
Williams (1959)	0,6 à 0,7 mg Fe in brood; speur dosis ⁵⁹ Fe mee- gebakken	ontbijt en nuchter	erythroc. incorporatie	"histam. refrac- tair"	4 45-75	ijzer- gebrek	+ nil	4 15-25	ijzer- gebrek (3-10)
Cook (1964)	0,17 mg in brood; ⁵⁹ FeSO ₄ tijdens maaltijd in 150 ml water	ontbijt en nuchter	faeces- excretie	pern. anemie	9 51-74	hemat. normaal	20 (sd 10)	9 40-75	hemat. normaal (sd 12)
					 van dezen 				

	idem, speurdosis nu echter in 90 ml geneutr. maag- sap + 60 ml water	idem	idem	pern. anemie	6	idem	29 (15-40)		
	idem, speurdosis nu echter in 90 ml zuur maagsap + 60 ml water	idem	idem	pern. anemie	6	idem	51 (23-72)		
Pirzio- Biroli e.a. (1958)	4,6 mg Fe in crackers vlees en vruchtensap; ⁵⁵ Fe Cl ₃ tijdens maal- tijd toegediend	12 u; nuchter- heid onzeker	erythroc. incorpora- tie	pern. anemie	4	? ?	5 (1-9)	20	? hemat. normaal 5 (sd 4)
Goldberg e.a. (1963)	12,5 mg Fe in crackers vlees en vruchtensap; ⁵⁹ Fe- Cl ₃ tijdens maal- tijd toegediend	?	erythroc. incorpora- tie	Kay-test	7	40-64 ijzer- gebrek	18,5 (4-30)	8	24-62 ijzer- gebrek 57,5 (17-89)
Jacobs e.a. (1966)	10 mg Fe in brood vlees en vruchtensap; sp. dosis FeCl ₃ tijdens maaltijd toegediend	ontbijt en nuchter	erythroc. incorpor. of faeces- excretie	Kay-test	5	? ijzer- gebrek	39 (13-73)	15	? ijzer- gebrek 45 (4-82) van dezen 7 x "hypochloorhydrie" 24 (4-27) 8 x "norm-aciditeit" 63 (40-82)

AUTEUR (JAAR)	PROEFDOSIS	TIJDSTIP PROEF- DOSIS	METHODE ABSORPTIE METING	PROEFPERSONEN MET ACHYLIE				CONTROLEPERSONEN			
				diagnose achylie	n	leeft. ijzer- voorraad	Fe-abs. % dosis m (spr.)	n	leeft. ijzer- voorraad	Fe-abs. % dosis m (spr.)	
Jacobs e.a. (1967)	als zojuist (Ja- cobs e.a. 1966), voorafgegaan door 200 ml water	ontbijt en nuchter	erythroc. incorpo- ratie	Kay-test	3	? ijzer- gebrek	21 (18-26)				
						dezelfden					
	idem, nu echter voorafgegaan door 200 ml 0,1 n HCl	idem	idem	idem	3	? idem	36 (30-43)				
	idem, nu echter voorafgegaan door 150 ml water	ontbijt en nuchter	erythroc. incorpo- ratie	Kay-test	7	? ijzer- gebrek	12 (4-43)				
						dezelfden					
	idem, nu tevoren + 150 ml zuur maagsap van donor met ijzergebrek	idem	idem	idem	7	? idem	22 (5-46)				
Jacobs en Owen (1969)	4,2 mg Fe in soep met vlees; sp. do- sis $^{59}\text{Fe}^{3+}$; ver- mengd met 200 ml water	ontbijt en nuchter	tot. lich. telling na 2 wk.	pern. anemie	16	? hemat. normaal	14,5 (se 2)				
						van dezen					
	idem, nu vermengd met 200 ml geneu- tralis. maagsap	idem	idem	idem	15	? idem	25 (se 4)				

	idem, nu vermengd met 200 ml maag-sap; vóór toediening geneutralis.	idem	idem	idem	13	?	idem	31 (se 5)				
	idem, nu vermengd met 200 ml maag-sap; niet geneutr.	idem	idem	idem	3	?	idem	48 (se 14)				
Boddy en Will (1969)	5 mg Fe als "carrier-iron" in 150 ml water; speurdosis $^{59}\text{Fe}^{3+}$?	tot. lich. telling na 3 wk.	pern. anemie	12	?	gemengde groep	12 (2-38)	42	?	geen anemie	10 (1-24)
Heinrich (1970)	0,56 mg als FeSO_4 en 17,9 mg vit. C in 0,001 n HCl; speurdosis $^{59}\text{Fe}^{2+}$	ontbijt en nuchter	tot. lich. telling na 2 wk.	pern. anemie	5	?	normaal	19 (sd 8)	50	?	normaal	23 (sd 10)
	idem	idem	idem	idem	2	?	ijzer-gebrek	76 (sd 5)	21	?	ijzer-gebrek	81 (sd 18)
Walz e.a. (1970)	minder dan 0,35 µg als $^{54}\text{FeCl}_3$ in wat water	nuchter	tot. lich. telling na 2 wk.	pern. anemie	9	?	hemat. normaal	2,5 (0-13)	7	?	hemat. normaal	16 (10-22)

AUTEUR (JAAR)	PROEFDOSIS	TIJDSTIP PROEF- DOSIS	METHODE ABSORPTIE METING	PROEFPERSONEN MET ACHYLIE				CONTROLEPERSONEN			
				diagnose achylie	n leeft. ijzer- voorraad		Fe-abs. % dosis m (spr.)	n leeft. ijzer- voorraad		Fe-abs. % dosis m (spr.)	
Jacobs e.a. (1964)	5 mg Fe-ascorbaat in 300 ml water; speurdosis ^{55}Fe resp. ^{59}Fe	ontbijt en nuchter	erythroc. incorpo- ratie	pern. anemie	7	? ?	11 (2-30)				
						dezelfden					
	idem; nu echter in 300 ml 0,05 n HCl	idem	idem	idem	7	? ?	19 (8-60)				
	5 mg FeCl_3 in 300 ml water; speur- dosis ^{55}Fe resp. ^{59}Fe	ontbijt en nuchter	erythroc. incorpo- ratie	pern. anemie	10	? ?	2 (0-11)				
						dezelfden					
	idem; nu echter in 300 ml 0,05 n HCl	idem	idem	idem	10	? ?	9 (2-25)				
Charlton e.a. (1964)	5 mg Fe-ascorbaat in 250 ml water; speurdosis ^{55}Fe resp. ^{59}Fe	nuchter	erythroc. incorpo- ratie					6	? ?	19 (8-23)	
									dezelfden		
	idem, nu echter in 250 ml 10% alcohol	idem	idem					6	? ?	17,5 (5-28)	

	5 mg FeCl ₃ in 250 ml water; speurdosis ⁵⁵ Fe resp. ⁵⁹ Fe	nuchter	erythroc. incorpo- ratie	"hista- mine- refrac- tair"	4 ? ? dezelfden	3,5 (2-5)	17 ? ? dezelfden	4 (0-12)
	idem; nu echter in 250 ml 10% alcohol	idem	idem	idem	4 ? ?	5 (3-10)	17 ? ?	23 (5-50)
Schade e.a. (1968)	0,25 mg als ⁵⁵ of ⁵⁹ FeCl ₃ ; 2 mg Na-ascorbaat toegevoegd vóór neutralisatie tot pH 8	ontbijt en nuchter	erythroc. incorp. + tot. lich. telling na 2 wk.	pern. anemie dezelfden 	6 ? ? dezelfden	+ 32 (5-69)	6 ? ? dezelfden 	+ 49 (11-69)
	idem; Na-ascorbaat echter toegevoegd ná neu- tralisatie tot pH 8	idem	idem	idem	6 ? ?	+ 5 (0-12)	6 ? ?	+ 34 (11-56)

BEGRIPPEN EN DEFINITIES. KLINISCH-CHEMISCHE METHODEN.

3.1. ENKELE BEGRIPPEN EN DEFINITIES.

3.1.1. *Absorptie en retentie van ijzer.*

Het absorptie-proces van ijzer in de darm kan schematisch als volgt worden voorgesteld. Een deel van het ijzer, dat in het darmlumen aanwezig is, wordt in de epitheelcellen opgenomen. Het opgenomen ijzer wordt voor een deel doorgegeven aan het bloed; de rest blijft in de epitheelcel achter. Dit laatste deel van het opgenomen ijzer komt bij het afstoten van de epitheelcel weer in het darmlumen terug om tenslotte met de faeces te worden uitgescheiden.

De hoeveelheid ijzer, die aanvankelijk door de epitheelcellen uit het darmlumen wordt opgenomen, is dus in het algemeen groter dan de hoeveelheid ijzer, die tenslotte definitief de darmwand heeft gepasseerd. In ons proefschrift duiden wij met de term *absorptie* op die hoeveelheid ijzer, die definitief de darmwand heeft gepasseerd en die in het bloed is opgenomen. Met het woord *retentie* duiden wij op de fractie van het toegediende ijzer, die op enig moment na toediening nog ergens in het lichaam aanwezig is. Zoals zal worden toegelicht in paragraaf 5.2.3. beschouwen wij de retentie, bepaald 3 weken na toediening van de ijzerdosis, als gelijk aan de absorptie.

3.1.2. *Achylia gastrica.*

Van achylia gastrica, of kortweg achylie, spreken wij wanneer ook tijdens stimulering van de maagzuursecretie met 6 µg pentagastrine per kg lichaamsgewicht de pH van het maagsap niet lager wordt dan 6,0. Zoals in paragraaf 7.2.2. zal worden toegelicht beschouwen wij de achylie als een zeldzame afwijking die eigenlijk alleen voorkomt bij pernicieuze anemie en daarmee geïliëerde aandoeningen.

3.1.3. *IJzergebrek.*

Van manifest ijzergebrek wordt door ons gesproken indien bij onze proefpersonen aan de volgende voorwaarden is voldaan: serum-ijzergehalte $< 12 \mu\text{mol/l}$, totale ijzerbindingscapaciteit $> 70 \mu\text{mol/l}$, transferrine-saturatiepercentage < 15 .

Een latent ijzergebrek definiëren wij als een ijzergebrek, dat niet herkenbaar is door middel van bloedonderzoek, doch dat slechts is vast te stellen door een negatief uitvallen van een ijzerkleuring van het beenmerg. Beenmergpuncties zijn door ons echter niet systematisch verricht. Bij onze proefpersonen kunnen wij dus niet met zekerheid zeggen of bij hen een normale ijzerreserve dan wel een latent ijzergebrek bestaat.

3.2. KLINISCH-CHEMISCHE METHODEN.

De klinisch-chemische bepalingen werden verricht op het laboratorium van de Kliniek voor Inwendige Ziekten (hoofd: Dr. A.P. Jansen). De gebruikte methoden en de bij ons geldende normaalwaarden worden hieronder vermeld.

3.2.1. *Hemoglobinegehalte van het bloed; hematocriet.*

In ongestuwd afgenomen veneus bloed werd het hemoglobinegehalte bepaald volgens de cyaanmethemoglobine-methode. Als normaalwaarden gelden $7,8 - 10,0 \text{ mmol/l}$. De hematocriet werd bepaald met behulp van de microhematocrietcentrifuge; normaal $0,40 - 0,48$.

3.2.2. *Serumijzergehalte; totale ijzerbindingscapaciteit.*

Het serumijzergehalte werd bepaald volgens de methode van Ramsay (1957^a). Het normale bereik is van 10 tot $25 \mu\text{mol/l}$. De totale ijzerbindingscapaciteit werd eveneens bepaald volgens een door Ramsay (1957^b) beschreven methode; normaal zijn waarden tussen 45 en $75 \mu\text{mol/l}$.

3.2.3. *Latente ijzerbindingscapaciteit; transferrine-saturatiepercentage.*

De latente ijzerbindingscapaciteit werd berekend als het verschil tussen het serumijzergehalte en de totale ijzerbindingscapaciteit. Het transferrine-saturatiepercentage werd berekend uit de formule:

$$\frac{\text{serumijzergehalte}}{\text{totale ijzerbindingscapaciteit}} \times 100.$$

3.2.4. *Ijzerparameters.*

Indien bedoeld wordt op serumijzergehalte, totale en latente ijzerbindingscapaciteit en transferrine-saturatiepercentage gezamenlijk, wordt korthedshalve gesproken over de "ijzerparameters".

3.2.5. *Onderzoek van het zuurvormend vermogen van het maagslijmvlies.*

3.2.5.1. *Maagheveling.*

Bij de nuchtere proefpersoon werd een soepele dunne slang ingebracht tot ongeveer 50 cm vanaf de lippen. In linker zijligging werd het uiteinde van de slang in het maagmeer gelegd. Het "nuchtere" maagsap werd opgezogen. Bleek de kleur van het Congo-rood papier (kleuromslag bij pH 3) door dit nuchtere maagsap om te slaan naar blauw, dan werd het onderzoek beëindigd, omdat daarmee het zuurvormend vermogen van het maagslijmvlies was aangetoond. In het andere geval werd het verzamelen van maagsap, gefractioneerd in porties van 15 minuten, nog 1½ uur voortgezet, nadat ter stimulering van de maagsapsecretie een intramusculaire injectie was gegeven van 6 µg pentagastrine per kg lichaamsge-
wicht. Het onderzoek werd beëindigd zodra de kleur van het Congo-rood papier omsloeg naar blauw. Tevens werd in de diverse porties maagsap de pH bepaald.

3.2.5.2. Azuur-A test ("Diagnex blue test").

Het principe van deze methode berust op het dissociëren van de kationwisselaar azuur-A in het zure maagmilieu, zodat het kation kan worden geabsorbeerd en uitgescheiden in de urine, die daardoor een blauwe kleur krijgt. De test werd uitgevoerd volgens de voorschriften van de fabrikant (Squibb, New York).

Een positieve uitslag zou dus wijzen op de aanwezigheid van zuur in de maag. De waarde van de proef als eenvoudige screening op de aanwezigheid van maagzuur wordt echter enigszins beperkt door het feit dat positieve uitslagen nu en dan ook worden gezien in geval van achylie. Zo vond Christiansen (1966) bij 82 proefpersonen met achylie 7 maal een positieve azuur-A test. Wij hanteren daarom een positieve uitslag van de test als een aanwijzing voor het bestaan van maagzuursecretie; een achylie wordt er echter niet geheel door uitgesloten.

METHODEN VOOR DE METING VAN DE IJZERABSORPTIE.

4.1. INLEIDING.

Een uitvoerig overzicht betreffende de wijzen, waarop de ijzerabsorptie kan worden gemeten, vindt men bij Heinrich en Bartels (1967). In de Nederlandse literatuur vindt men gegevens bij Boender (1969) en bij Liem (1973). Hieronder volgt een korte bespreking van de meest gebruikte methoden voor de meting van de ijzerabsorptie.

4.2. METHODEN ZONDER GEBRUIKMAKING VAN RADIOACTIEF IJZER.

4.2.1. *Ijzerbalansonderzoek.*

Deze methode is vooral gebruikt vóór de veertiger jaren en is eigenlijk alleen van historisch belang. Middels chemische analyse werd van het opgenomen voedsel en van de uitgescheiden faeces het ijzergehalte bepaald. Men nam daarbij aan, dat het in de faeces aanwezige ijzer alleen bestond uit niet-geabsorbeerd voedselijzer. Het is de vraag of deze veronderstelling gerechtvaardigd is. Daarnaast kleven aan de methode grote technische en praktische bezwaren, die de nauwkeurigheid ervan zeer nadelig beïnvloeden en die een toepassing op wat uitgebreider schaal verhinderen.

4.2.2. *Orale ijzerbelastingsproeven.*

Men heeft getracht de ijzerabsorptie te berekenen uit het verloop van het serumijzergehalte na orale toediening van een ijzerpreparaat. Een belangrijk bezwaar tegen de methode is, dat er onfysiologisch hoge doses ijzer gegeven moeten worden om meetbare veranderingen van het serumijzergehalte te verkrijgen. Ernstiger is nog het feit, dat de vorm van de "postabsorptiecurve" niet alleen wordt bepaald door de absorptiesnelheid van het ijzer in de darm, maar ook door de snelheid waarmee het ijzer uit het

bloed verdwijnt. Het is dan ook wel duidelijk geworden, dat er geen betrouwbare correlatie is tussen het verloop van het serum-ijzergehalte na orale belasting met ijzer enerzijds en de absorptie van dit ijzer anderzijds (Wiltink e.a., 1966).

4.3. METHODEN WAARBIJ DE PROEFDOSIS IJZER IS GEMERKT MET EEN RADIOACTIEVE SPEURDOSIS.

4.3.1. *Orale ijzerbelastingsproeven.*

Een bezwaar tegen de orale ijzerbelastingsproef met niet-radioactief ijzer bestond in het feit, dat onfysiologisch hoge ijzerdoses gegeven moesten worden om een meetbare verandering van het serumijzergehalte te verkrijgen. Bij gebruikmaking van radioactief ijzer met voldoende specifieke activiteit vervalt dit bezwaar. Ook in deze modificatie van de orale ijzerbelastingsproef is er echter geen correlatie tussen het verloop van de radioactiviteit in het plasma enerzijds en de absorptie van het toegediende ijzer anderzijds (Bothwell e.a., 1955).

4.3.2. *Meting van de incorporatie van het geabsorbeerde ijzer in de erythrocyten.*

Het radioactief gemerkt ijzer, dat is geabsorbeerd, wordt althans voor een deel benut voor de inbouw in het hemoglobine. Wanneer men, ongeveer 2 weken na het toedienen van de orale proefdosis, de radioactiviteit in het totale erythrocytenvolume bepaalt, kan men een indruk krijgen over de mate waarin het toegediende ijzer is geabsorbeerd. Het aantrekkelijke van de methode is de eenvoud ervan. Een nadeel is de vrij grote hoeveelheid benodigde radioactiviteit. Bezwaren, die de nauwkeurigheid van de methode sterk aantasten, liggen in de onzekerheid over het exacte inbouwpercentage van het geabsorbeerde ijzer en in de noodzaak op een of andere wijze een schatting te maken van het erythrocytenvolume.

Nu kan men deze laatste twee bezwaren ondervangen, door gelijktijdig met de orale proefdosis langs intraveneuze weg een tweede proefdosis te geven gemerkt met een ander ijzerisotoop.

Bij deze dubbelisotoop methode moet men naast het gemakkelijk detecteerbare ^{59}Fe -isotoop ook het ^{55}Fe -isotoop gebruiken, waardoor de methode technisch veel gecompliceerder wordt.

Een moeilijkheid, die bij de absorptiemeting op basis van het incorporatie-principe niet goed kan worden vermeden, ligt tenslotte in het feit, dat - althans bij personen met een latente ijzerbindingscapaciteit - een deel van het geabsorbeerde ijzer reeds bij zijn eerste passage door de lever in dit orgaan zou worden vastgehouden, zodat het, hoewel geabsorbeerd, niet ter beschikking komt voor de hematopoiese (Fawwaz e.a., 1966, 1967).

4.3.3. *Faeces-excretie test.*

Bij deze methode wordt het verschil tussen enerzijds de radioactiviteit in de proefdosis en anderzijds de radioactiviteit in de faeces, die in de eerste weken na innemen van de proefdosis wordt uitgescheiden, beschouwd als maat voor de geabsorbeerde hoeveelheid ijzer. Voordelen zijn de geringe benodigde doses radioactiviteit en de althans in principe bereikbare nauwkeurigheid (Callender e.a., 1966; Flendrig e.a. 1968). De faecesverzameling, die minstens gedurende 2 weken nauwgezet moet worden volgehouden, is echter zeer belastend; een toepassing van de methode op wat grotere schaal is daardoor bezwaarlijk.

In 1969 beschreven Boender en Verloop een verfijning van deze techniek. Aan hun proefdosis was behalve een speurdosis ^{59}Fe ook een niet-absorbeerbare merker, $^{131}\text{BaSO}_4$, toegevoegd. Uit de verhoudingen, waarin deze twee isotopen voorkwamen in de proefdosis en in de eerste radioactieve faecesportie konden zij berekenen, hoeveel van het aangeboden ijzer in eerste instantie door de epitheelcellen van de darm was opgenomen.

4.3.4. *Totale lichaamstelling.*

De betrouwbare toepassing van de faecesexcretie test vindt zijn beperking in de noodzaak gedurende voldoende lange tijd, en wel minimaal twee weken, een kwantitatieve faecesverzameling uit te voeren. Deze moeilijkheid kan worden overwonnen door niet de radioactiviteit die in de faeces wordt uitgescheiden te meten,

Bij deze dubbelisotoop methode moet men naast het gemakkelijk detecteerbare ^{59}Fe -isotoop ook het ^{55}Fe -isotoop gebruiken, waardoor de methode technisch veel gecompliceerder wordt.

Een moeilijkheid, die bij de absorptiemeting op basis van het incorporatie-principe niet goed kan worden vermeden, ligt tenslotte in het feit, dat - althans bij personen met een lage latente ijzerbindingscapaciteit - een deel van het geabsorbeerde ijzer reeds bij zijn eerste passage door de lever in dit orgaan zou worden vastgehouden, zodat het, hoewel geabsorbeerd, niet ter beschikking komt voor de hematopoïese (Fawwaz e.a., 1966, 1967).

4.3.3. *Faeces-excretie test.*

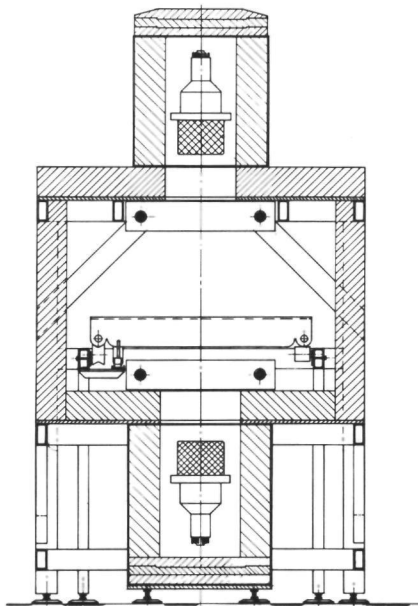
Bij deze methode wordt het verschil tussen enerzijds de radioactiviteit in de proefdosis en anderzijds de radioactiviteit in de faeces, die in de eerste weken na innemen van de proefdosis wordt uitgescheiden, beschouwd als maat voor de geabsorbeerde hoeveelheid ijzer. Voordelen zijn de geringe benodigde doses radioactiviteit en de althans in principe bereikbare nauwkeurigheid (Callender e.a., 1966; Flendrig e.a., 1968). De faecesverzameling, die minstens gedurende 2 weken nauwgezet moet worden volgehouden, is echter zeer belastend; een toepassing van de methode op wat grotere schaal is daardoor bezwaarlijk.

In 1969 beschreven Boender en Verloop een verfijning van deze techniek. Aan hun proefdosis was behalve een speurdosis ^{59}Fe ook een niet-absorbeerbare merker, $^{131}\text{BaSO}_4$, toegevoegd. Uit de verhoudingen, waarin deze twee isotopen voorkwamen in de proefdosis en in de eerste radioactieve faecesportie konden zij berekenen, hoeveel van het aangeboden ijzer in eerste instantie door de epitheelcellen van de darm was opgenomen.

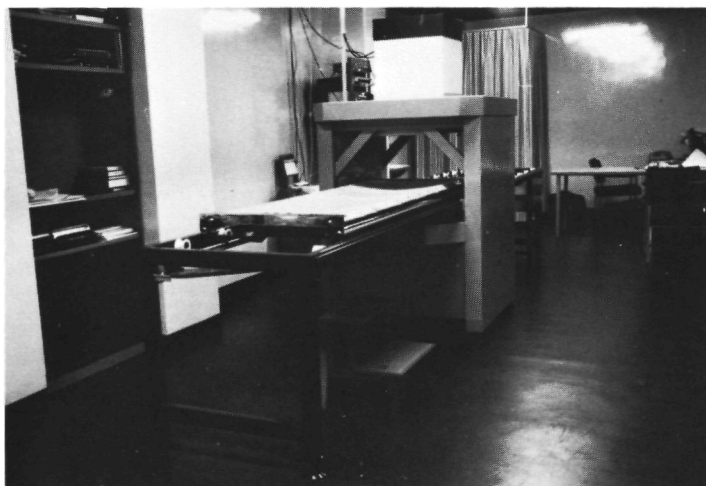
4.3.4. *Totale lichaamstelling.*

De betrouwbare toepassing van de faeces-excretie test vindt zijn beperking in de noodzaak gedurende voldoende lange tijd, en wel minimaal twee weken, een kwantitatieve faecesverzameling uit te voeren. Deze moeilijkheid kan worden overwonnen door niet de radioactiviteit die in de faeces wordt uitgescheiden te meten,

maar de radioactiviteit, die in de proefpersoon achterblijft. Dit kan worden gerealiseerd met behulp van z.g. totale lichaams-tellers (Bonnet e.a., 1960; Hoek en Conrad, 1961; Price e.a., 1961). Algemeen is men van mening, dat deze methode niet alleen zeer eenvoudig, maar ook zeer nauwkeurig is. Bij voldoende gevoeligheid der apparatuur is de benodigde dosis radioactiviteit gering (Warner, 1973). De toepassing wordt beperkt door de kostbaarheid van de apparatuur. Wij hebben onze ijzerabsorptiemetingen kunnen uitvoeren met behulp van de totale lichaamsteller, die zich bevindt in het Ir. Reichert-laboratorium van de Kliniek voor Inwendige Ziekten. Het betreft hier een instrument, gebouwd volgens het shadow-shield principe (Roesch en Palmer, 1963; Palmer e.a., 1964). De proefpersoon wordt liggend op een rijdbare tafel in 1000 seconden doorgevoerd tussen twee NaJ-scintillatiekristallen. Deze kristallen zijn met loodschilden zo goed mogelijk afgeschermd tegen straling, die niet afkomstig is van het te meten object (figuur 1 en 2). In hoofdstuk 5 geven wij een uitvoerige beschrijving van de door ons gevolgde procedure.



Figuur 1. Schema van een totale lichaamsteller volgens het shadow-shield principe.



Figuur 2. De totale lichaamsteller op het Ir. Reichertlaboratorium van de Kliniek voor Inwendige Ziekten.

METING VAN DE IJZERABSORPTIE MET BEHULP VAN EEN TOTALE LICHAAMSTELLER, ZOALS TOEGEPAST BIJ ONS ONDERZOEK.

5.1. PROCEDURE.

De proefpersonen kwamen 's morgens om 9.00 u. op het Ir. Reichert-laboratorium nadat zij vanaf de vorige avond 23.00 u. niet meer hadden gegeten of gedronken. Er werd bloed afgenomen voor de bepaling van hemoglobinegehalte, hematocriet en serum-ijzerparameters. Met de totale lichaamsteller werd dan de achtergrondsactiviteit bepaald. Vervolgens kregen de proefpersonen de proefdosis ijzer, die gemerkt was met $2 \mu\text{C}^{59}\text{Fe}$. De exacte samenstelling van de proefdoses wordt beschreven in hoofdstuk 6. Ongeveer een uur later werd opnieuw de lichaamsactiviteit bepaald. Door van het laatste getal de achtergrondsactiviteit af te trekken werd de uitgangswaarde of 100%-waarde bepaald. De proefpersonen bleven nuchter tot 2 uur na het innemen van de dosis. Drie weken later werd nogmaals de lichaamsactiviteit gemeten. Het getal, dat resulteerde uit de vermindering van dit laatste bedrag met de achtergrondsactiviteit, zoals die vóór toediening van de proefdosis was gemeten, werd gecorrigeerd voor het fysisch verval van het radioactieve isotoop gedurende de drie verlopen weken en uitgedrukt als percentage van de uitgangswaarde. Dit percentage vertegenwoordigt de hoeveelheid elementair ijzer, die 3 weken na inneming van de proefdosis in het lichaam is achtergebleven. Zoals toegelicht in paragraaf 5.2.3. hanteren wij dit retentiepercentage als maat voor de hoeveelheid ijzer, die uit de proefdosis is geabsorbeerd.

Vaak werd onmiddellijk na deze absorptiemeting een nieuwe proefdosis toegediend. Bij de berekening van het absorptiepercentage uit deze nieuwe proefdosis werd aangenomen, dat van de vorige proefdosis na de eerste periode van drie weken geen ijzer meer uit het lichaam verloren ging (zie paragraaf 5.2.3.).

5.2. ENKELE KANTTEKENINGEN BIJ DE GEVOLGDE PROCEDURE.

5.2.1. *Het nuchter zijn der proefpersonen.*

De meeste onderzoekers op het gebied van de ijzerabsorptie vermelden steeds uitdrukkelijk, dat hun proefpersonen bij het innemen van de proefdosis nuchter zijn. Met name Heinrich en Bartels (1967) wijzen erop, dat onvoldoende lang nuchter zijn vóór het innemen van de proefdosis leidt tot te lage uitkomsten. Ook na toediening van de dosis moeten de proefpersonen zich nog enige tijd van eten en drinken onthouden.

Een strikte controle op het nuchter zijn heeft men, zeker bij poliklinisch onderzoek, niet. Men kan weinig meer doen dan de proefpersonen op dit punt te ondervragen. Gribnau (1974) liet zien, dat met name oudere mensen de vraag betreffende het nuchter zijn soms ten onrechte positief beantwoorden. Geheel te vermijden is deze foutenbron dus niet, en nu en dan zullen daardoor bij het absorptie-onderzoek onregelmatigheden ontstaan.

5.2.2. *Het tijdstip, waarop de uitgangswaarde wordt gemeten.*

Onmiddellijk na toediening van de dosis bevindt zich alle radioactiviteit in de maag. In de volgende uren komt het geleidelijk tot een meer homogene verdeling van de radioactiviteit over het gehele lichaam. Het moet mogelijk geacht worden, dat deze verandering in de geometrische positie van het radioactieve ijzer invloed heeft op de efficiëntie, waarmee het ^{59}Fe door de totale lichaamsteller wordt gedetecteerd.

Bovendien moet rekening worden gehouden met het feit, dat de shadow-shield totale lichaamsteller het te meten object tijdens de meting als het ware scannenderwijze aftast. Juist wegens deze wijze van aftasting is het van groot belang, dat zich tijdens de meting, die ongeveer 1000 seconden duurt, geen veranderingen in de geometrische positie van het radioactieve ijzer in het lichaam voltrekken.

Het vaststellen van de uitgangswaarde zou bij voorkeur moeten geschieden op een moment, dat de radioactieve dosis reeds enigszins verdeeld is over het lichaam en dat de grootste ijzerbewegingen reeds enigszins tot rust zijn gekomen. Het is echter praktisch niet mogelijk, erg veel tijd te laten verlopen tussen het innemen van de proefdosis en het verrichten van de meting van de uitgangswaarde. Zoals vermeld hebben wij ons daarbij gehouden

aan een periode van een uur. Om na te gaan in hoeverre dit verantwoord was, werden de volgende gegevens verzameld.

Bij 12 proefpersonen werd het verloop van de uitgangswaarde nagegaan gedurende de eerste uren na toediening van de dosis. Per individu werd het gemiddelde der verkregen uitgangswaarden berekend; de afzonderlijke uitgangswaarden werden daarna uitgedrukt als percentage van dit gemiddelde (tabel 2).

TABEL 2.

Uitgangswaarden, bepaald op verschillende tijdstippen na het innemen van de met $2\ \mu\text{C}^{59}\text{Fe}$ gemerkte proefdosis. De waarden zijn uitgedrukt als percentage van het gemiddelde der uitgangswaarden, die per proefpersoon werden gevonden.

Proefpersoon	Uitgangswaarde.						
	Aantal uren na het innemen van de proefdosis.						
nr.	0	1	2	3	4	6	8
1	97	100	101	101	101		
2		99	101	100			
3	96	102	101	101			
4	99	100	102				99
5	99	100	101				
6		99	101	100			
7	98	99	103				
8	100	101	99	101	101	99	99
9	102	101	99	98			
10	97	99	99	102	103		
11	101	101	100	100		99	99
12		98		101		101	100

Zelfs indien zich tijdens de meting veranderingen voltrekken in de geometrische positie van het radioactieve ijzer, dan zijn deze

veranderingen blijkbaar niet groot genoeg om een noemenswaardige invloed te hebben op de uitgangswaarde. Dit is in overeenstemming met de waarnemingen van Callender e.a. (1966) en van Will en Boddy (1967). Wij menen dan ook dat het niet nodig is het tijdstip van de meting van de uitgangswaarde langer uit te stellen dan tot 1 uur na toediening van de proefdosis. Dat deze uitgangswaarde inderdaad een betrouwbare benadering is van de 100% - waarde blijkt tenslotte ook uit de nauwkeurige overeenstemming die gevonden wordt tussen de resultaten van de ijzerabsorptiemeting met behulp van de shadow-shield totale lichaamsteller enerzijds en de faeces-excretie methode anderzijds (Callender e.a., 1966).

5.2.3. *Het tijdstip, waarop de absorptiewaarde wordt gemeten.*

Het verlies in de faeces van oraal toegediend ^{59}Fe gaat nog enige tijd door, ook nadat een tegelijkertijd gegeven niet-absorbeerbare merker reeds geheel is uitgescheiden (Conrad en Crosby, 1963; Boender e.a., 1967; Flendrig e.a., 1968). Men bepaalt de retentiewaarde als maat voor de absorptie van het ^{59}Fe daarom pas, wanneer er wat langere tijd is verstreken sedert het innemen van de proefdosis; gewoonlijk kiest men daarvoor een termijn van twee weken (Heinrich e.a., 1966; Waxman e.a., 1968; Jacobs en Owen, 1969; Boender, 1969; Liem, 1973). Will en Boddy (1967) toonden echter aan, dat ook in de derde week na toediening van de proefdosis meer radioactief ijzer uit het lichaam verdween dan kon worden verklaard met het fysiologische ijzerverlies.

Bij 18 proefpersonen hebben wij de retentiewaarde bepaald 2 en 3 weken na toediening van de met ^{59}Fe gemerkte proefdosis. Gemiddeld vond in de derde week na toediening een daling van de retentiewaarde plaats met 2,1 (sd = 2,7) eenheden, d.w.z. procenten van de dosis (tabel 3). Deze daling was statistisch significant (rangtekentoets, $p < 0,01$). Bij een tweede, gedeeltelijk identieke, groep van 17 proefpersonen werd de retentie bepaald na 3 en 6 of meer weken. Er werd nu een gemiddelde daling van de retentiewaarde gevonden met slechts 0,5 (sd = 1,6) eenheid, d.w.z. procent van de dosis (tabel 4), hetgeen statistisch niet van betekenis was (rangtekentoets, $p = 0,25$).

TABEL 3.

Retentie van ijzer na een orale gift van 10 μmol met 2 $\mu\text{C}^{59}\text{Fe}$ gemerkt elementair ijzer.

Proefpersoon	Retentie in % van de toegediende dosis.		
	Aantal weken na toediening		Δ retentie
nr.	2	3	
1	21	19	2
2	58	59	-1
3	23	20	3
4	26	21	5
5	23	16	7
6	40	42	-2
7	22	21	1
8	30	27	3
9	15	7	8
10	13	13	0
11	48	45	3
12	22	20	2
13	13	13	0
14	78	76	2
15	15	14	1
16	55	51	4
17	38	37	1
18	23	24	-1

Als tijdstip voor het meten van de absorptiewaarde hebben wij daarom de 21e dag na toediening van de proefdosis gekozen. Het leek ons verantwoord het retentiepercentage vanaf die dag te beschouwen als praktisch constant.

TABEL 4.

Retentie van ijzer na een orale gift van 10 μmol met 2 $\mu\text{C}^{59}\text{Fe}$ gemerkt elementair ijzer.

Proefpersoon	Retentie in % van de toegediende dosis.		
	Aantal weken na toediening		Δ retentie
nr.	3	6	
1	13	12	1
2	45	42	3
3	20	17	3
4	13	14	-1
5	76	78	-2
6	14	14	0
7	9	8	1
8	11	10	1
9	30	28	2
10	23	26	-3
11	74	74	0
12	65	65	0
13	80	81	-1
14	61	61	0
15	21	20	1
16	10	9	1
17	49	47	2

5.3. NAUWKEURIGHEID VAN DE METHODE. MINIMAAL DETECTEERBAAR ABSORPTIENIVEAU.

Voor de grote nauwkeurigheid van deze meetmethode pleiten de resultaten van de volgende twee reeksen waarnemingen.

De eerste reeks betreft de reeds besproken groep proefper-

sonen, bij wie het retentiepercentage niet alleen na 3, doch ook na 6 weken werd bepaald (tabel 4). Gemiddeld werd bij deze proefpersonen een - zeer geringe en statistisch niet significante - daling van de retentiewaarde vastgesteld. De geringe spreiding die werd gevonden in het bedrag waarmee de individuele retentiewaarde tussen 3 en 6 weken na het innemen van de proefdosis veranderde, wijst op de grote nauwkeurigheid van de meetmethode.

De tweede reeks waarnemingen betreft de absorptie uit de proefdosis met driewaardig ijzer in neutraal milieu bij 19 proefpersonen met achylie (paragraaf 8.2.). Op theoretische overwegingen mag men verwachten dat deze proefpersonen niet tot absorptie van ijzer in deze vorm in staat zijn. Inderdaad werd een gemiddelde absorptie gevonden van 0%, met als uiterste waarden - 2 en + 2% van de dosis. Blijkbaar kan ook een absorptiepercentage van 0 met grote nauwkeurigheid worden vastgesteld.

Op grond van de gegevens uit de voorgaande alinea blijkt het mogelijk om iets te zeggen over het minimaal detecteerbare absorptieniveau. Als grens hanteren wij daarbij een absorptie van 4% van de dosis. Gesteld mag o.i. worden, dat deze absorptiewaarde met grote zekerheid van 0 te onderscheiden is.

5.4. REPRODUCEERBAARHEID VAN DE ABSORPTIEMETING.¹⁾

5.4.1. *Inleiding. Overzicht van de gegevens.*

Het onderzoek naar de absorptie uit een proefdosis bestaande uit 10 μmol tweewaardig ijzer in zuur milieu (paragraaf 6.2.1.) kon bij 36 proefpersonen tweemaal, en bij 14 van hen driemaal worden uitgevoerd. De resultaten worden gedetailleerd weergegeven in tabel 5A.

Met 10 μmol hemoglobine-ijzer als proefdosis (paragraaf 6.2.3.) werd het onderzoek bij 18 personen tweemaal, en bij 12 van hen driemaal verricht (tabel 5B). Tussen het innemen van de eerste en de laatste proefdosis verstreken minimaal 3, maximaal

¹⁾ De statistische bewerking van de gegevens in deze paragraaf werd verricht door Drs. J.A.M. van Druten en Ir. H.J.J. van Lier.

TABEL 5.

Reproduceerbaarheid van de absorptiemeting.

A					B				
Proefdosis: tweewaardig ijzer					Proefdosis: hemoglobine-ijzer				
proef- persoon		absorptie (% van dosis)			proef- persoon		absorptie (% van dosis)		
nr.	achylie	1e	2e	3e	nr.	achylie	1e	2e	3e
		maal	maal	maal			maal	maal	maal
1	nee	12	15	8	1	nee	24	27	25
2	nee	35	31	34	2	nee	22	13	9
3	nee	46	29	32	3	nee	7	7	11
4	nee	21	20	14	4	nee	36	20	21
5	nee	34	26	27	5	nee	16	11	11
6	nee	43	82	54	6	nee	34	42	38
7	nee	16	28	12	7	nee	24	17	16
8	nee	17	42	32	8	nee	15	16	25
9	nee	49	39	43	9	nee	21	26	21
10	nee	33	12	23	10	nee	15	11	17
11	nee	19	15	18	11	nee	23	24	22
12	ja	25	34	25	12	nee	26	18	25
13	ja	37	12	11	13	nee	9	10	
14	nee	71	64	60	14	nee	25	24	
15	nee	29	25		15	nee	11	11	
16	nee	52	75		16	ja	9	9	
17	nee	20	13		17	ja	30	32	
18	nee	23	26		18	ja	40	12	
19	nee	48	44						
20	nee	35	32						
21	nee	91	80						
22	nee	56	26						
23	nee	30	18						
24	nee	95	87						
25	nee	30	28						
26	ja	5	27						
27	ja	37	43						
28	ja	59	73						
29	ja	26	31						
30	ja	75	72						
31	ja	16	22						
32	ja	27	43						
33	ja	28	29						
34	ja	25	11						
35	ja	89	78						
36	nee	20	19						

9 weken. Een samenvatting van de resultaten, zoals die gedetailleerd zijn opgegeven in de tabellen 5A en 5B, wordt gegeven in de tabellen 6A en 6B. Bij de analyse van deze cijfers met betrekking tot de reproduceerbaarheid van de absorptiemeting zullen wij ons in hoofdzaak beperken tot de uitkomsten van de eerste twee bepalingen.

TABEL 6.

- A. Absorptie uit 10 $\mu\text{mol Fe}^{2+}$ bij 36 proefpersonen, bij wie tweemaal onderzoek is verricht.

Fe^{2+} -absorptie (in % van de dosis).

	1e maal	2e maal
gemiddeld	38	38
sd	23	23

- B. Absorptie uit 10 $\mu\text{mol Fe}^{2+}$ bij 14 proefpersonen, bij wie driemaal onderzoek is verricht.

Fe^{2+} -absorptie (in % van de dosis).

	1e maal	2e maal	3e maal
gemiddeld	33	32	28
sd	16	20	16

5.4.2. *Reproduceerbaarheid van de absorptie uit de proefdosis met tweewaardig ijzer.*

5.4.2.1. Onderzoek naar systematische verschillen tussen de uitkomsten van de eerste en de tweede absorptiemeting.

Gemiddeld waren de uitkomsten van de eerste en de tweede absorptiemeting gelijk (tabel 6A). De standaarddeviatie van de verschillen bedroeg 14 eenheden (procenten van de toegediende dosis). Het materiaal bevatte één verdachte waarde (tabel 5A, proefpersoon nr. 6); ook bij verwijdering van deze uitschieter uit het materiaal waren er geen aanwijzingen voor systematische verschillen tussen de resultaten van de eerste en tweede absorptiemeting (Student-toets voor één steekproef, $p > 0,10$).

5.4.2.2. De grootte van het absolute verschil tussen de uitkomsten van de eerste en tweede meting enerzijds, en enkele variabelen anderzijds.

De grootte van het absolute verschil tussen de uitkomsten van de eerste en tweede absorptiemeting bleek niet samen te hangen met het niveau van de uitkomst (rangcorrelatietoets van Spearman, $p > 0,10$). Evenmin waren er aanwijzingen voor een verband met de leeftijd of het geslacht van de proefpersonen. Ook de aan- of afwezigheid van maagzuur had geen aantoonbare invloed op het verschil.

5.4.2.3. Karakterisering van de reproduceerbaarheid door middel van een duplo-fout.

De reproduceerbaarheid van de eerste en tweede meting van de absorptie uit een proefdosis met 10 μmol tweewaardig ijzer kan worden beschreven door de duplo-fout:

$$s = \sqrt{\frac{\sum v_i^2}{2n}}$$

waarin

s = duplo-fout,

v_i = verschil tussen de eerste en de tweede waarneming bij proefpersoon i ,

n = aantal proefpersonen.

De duplo-fout s is berekend met en zonder uitschieter (proefpersoon nr. 6 in tabel 5A). De waarden voor s bedroegen resp. 10 en 9 eenheden (d.w.z. procenten van de toegediende dosis). De variabiliteit in de uitkomsten van het onderzoek naar de absorptie van tweewaardig ijzer is dus aanzienlijk.

5.4.2.4. Beschouwing van de resultaten bij de proefpersonen, bij wie driemaal onderzoek is verricht naar de absorptie van tweewaardig ijzer.

Bij 14 proefpersonen heeft het onderzoek naar de absorptie van ijzer met 10 μmol tweewaardig ijzer in zuur milieu als proefdosis tot driemaal toe plaatsgevonden (tabel 5A; tabel 6B). Hoewel er geen aantoonbare systematische verschillen waren tussen de resultaten van de eerste en tweede meting en van de tweede en derde meting, waren er desondanks aanwijzingen, dat de uitkomsten van de derde meting overwegend lager waren dan die van de eerste bepaling (Student-toets, $p = 0,10$; tekentoets, $p < 0,05$). Een goede verklaring hiervoor hebben wij niet. De uitkomsten van deze derde onderzoeken zijn verder niet cijfermatig bij onze beschouwingen betrokken.

5.4.3. *Reproduceerbaarheid van de absorptie uit de proefdosis met hemoglobine-ijzer.*

5.4.3.1. Onderzoek naar systematische verschillen tussen de uitkomsten van de eerste en de tweede absorptiemeting.

Zoals vermeld in tabel 7A waren de uitkomsten van de eerste en de tweede meting van de hemoglobine-ijzerabsorptie gemiddeld resp. 22 en 18% van de toegediende dosis. De standaarddeviatie van de verschillen tussen eerste en tweede waarneming bedroeg 8 eenheden (procenten van de toegediende dosis). De verschillen tussen de eerste en tweede absorptiemeting vertoonden twee verdachte uitkomsten (tabel 5B, proefpersonen nr. 4 en 18). Ook bij verwijdering van deze proefpersonen uit het materiaal werden geen aanwijzingen gevonden voor systematische verschillen tussen de resultaten van de eerste en de tweede meting. De overschrijdings-

kansen behorende bij de Student-toets voor één steekproef resp. tekentoets waren duidelijk groter dan 0,10.

TABEL 7.

- A. Absorptie uit 10 μ mol hemoglobine-ijzer bij 18 proefpersonen, bij wie tweemaal onderzoek is verricht.

Hemoglobine-ijzerabsorptie (in % van de dosis).

	1e maal	2e maal
gemiddeld	22	18
sd	10	9

- B. Absorptie uit 10 μ mol hemoglobine-ijzer bij 12 proefpersonen, bij wie driemaal onderzoek is verricht.

Hemoglobine-ijzerabsorptie (in % van de dosis).

	1e maal	2e maal	3e maal
gemiddeld	22	19	20
sd	8	10	8

- 5.4.3.2. De grootte van het absolute verschil tussen de uitkomsten van de eerste en tweede meting enerzijds, en enkele andere variabelen anderzijds.

Er zijn aanwijzingen, dat de absolute waarde van het verschil tussen de eerste en de tweede meting gecorreleerd is met de hoogte van de uitkomst van de meting (tabel 8). De betekenis van deze correlatie is voorlopig moeilijk te becijferen. In dit verband moet worden opgemerkt dat bij de personen, die driemaal onderzoek ondergingen naar de absorptie van hemoglobine-ijzer,

geen verband aantoonbaar was tussen de grootte van het verschil tussen eerste en derde resp. tweede en derde meting enerzijds en het niveau van de metingen anderzijds.

TABEL 8.¹⁾

Correlatiecoëfficiënten (rangcorrelatietoets van Spearman) voor het verband tussen enerzijds de absolute grootte van het verschil in uitkomsten van de eerste en tweede hemoglobine-ijzerabsorptiemeting en anderzijds het niveau van de uitkomst van die metingen.

	n	1e meting	2e meting
met uitschieters	18	0,74**	0,36
zonder uitschieters	16	0,62*	0,47(*)

De grootte van het verschil tussen de uitkomsten van de twee onderzoeken hield geen aantoonbaar verband met de leeftijd of het geslacht van de proefpersonen. De eventuele invloed van het ontbreken van maagzuur op de grootte van het verschil kon niet worden onderzocht doordat het aantal proefpersonen met een achylie in deze groep te klein was.

5.4.3.3. Karakterisering van de reproduceerbaarheid door middel van een duplo-fout.

Hoewel er enkele aanwijzingen zijn, dat de grootte van het absolute verschil tussen de uitkomsten van de beide hemoglobine-ijzerabsorptiemetingen in verband staat met de hoogte van deze uitkomsten, lijken de gegevens onvoldoende om een andere maat dan de duplo-fout voor de beschrijving van de reproduceerbaarheid te rechtvaardigen. Dezelfde maat voor de reproduceerbaarheid als gehanteerd bij de absorptie van tweewaardig ijzer, de duplo-fout,

¹⁾ Voor de betekenis der symbolen: zie p. 14

is daarom ook hier gebruikt. Er moet daarbij dan wel rekening mee worden gehouden, dat de reproduceerbaarheid bij lagere hemoglobine-ijzerabsorpties mogelijk wat gunstiger uitvalt.

De duplo-fout s is berekend met resp. zonder medeneming van de uitschieters, die waren veroorzaakt door de proefpersonen 4 en 18 uit tabel 5B. De waarden voor s waren resp. 6 en 3 eenheden (procenten van de toegediende dosis).

5.4.3.4. Beschouwing van de resultaten bij de proefpersonen bij wie driemaal onderzoek is verricht naar de absorptie van hemoglobine-ijzer.

Bij 12 proefpersonen heeft het onderzoek naar de absorptie van hemoglobine-ijzer tot driemaal toe plaatsgevonden (zie de tabellen 5B en 7B). Daarbij konden tussen de drie paren meetresultaten geen systematische verschillen worden aangetoond. Zoals reeds vermeld waren er evenmin aanwijzingen voor een verband tussen de grootte van het absolute verschil tussen de uitkomsten van eerste en derde resp. tweede en derde meting enerzijds en het niveau van de uitkomsten van die metingen anderzijds. Wij hebben daarom ook de duplo-fout berekend uit de resultaten van de eerste en de derde resp. uit de resultaten van de tweede en de derde meting. De duplo-fouten bedragen 5 resp. 3 eenheden (procenten van de toegediende dosis). Indien de eerste meting van de proefpersoon nr. 4, een mogelijke uitschieter, niet in de analyse wordt betrokken dan wordt de duplo-fout berekend uit de eerste en derde meting van 5 eenheden verkleind tot 4 eenheden.

5.4.4. *Commentaar.*

De grote variabiliteit in de absorptie van ijzer is reeds langer bekend (Turnbull e.a., 1962; Brise en Hallberg, 1962; Jacobs e.a., 1964; Balcerzak e.a., 1966; Kuhn e.a., 1968). Hoewel het door ons verzamelde cijfermateriaal op enkele punten enige discongruenties bevat, moet ook uit onze gegevens worden geconcludeerd tot een aanzienlijke variabiliteit in de resultaten van de ijzerabsorptiemeting. De gevonden variabiliteit gaat duidelijk uit boven een niveau, dat verklaard zou kunnen worden door de

fout, die de meetmethode op zich aankleeft. De gevonden variabiliteit bevestigt dan ook de ruime marge aan mogelijkheden, waarmee een proefpersoon wat betreft absorptieniveau op een aangeboden dosis ijzer kan reageren. Er zijn daarbij aanwijzingen, dat deze fysiologische variabiliteit in de absorptie voor zouten van ijzer nog duidelijk groter is dan voor hemoglobine-ijzer. De reproduceerbaarheid van de absorptie uit de door ons gebruikte proefdosis tweewaardig ijzer kon worden gekarakteriseerd met een duplo-fout van ongeveer 10; voor de absorptie uit onze dosis hemoglobine-ijzer kon de duplo-fout geschat worden op ongeveer de helft van dat bedrag. Deze bevinding lijkt in overeenstemming met literatuurgegevens, dat de absorptie van hemoglobine-ijzer minder te beïnvloeden is door wisselingen in de intraluminale omstandigheden in maag en darm dan de absorptie van ijzerzouten (Liem, 1973).

DE PROEFDOSSES.

6.1. INLEIDING: DE ABSORPTIE VAN IJZER HANGT SAMEN MET DE TOEDIENINGSVORM, DIE DE OPLOSBAARHEID VAN IJZER BEÏNVLOEDT.

Om te kunnen worden geabsorbeerd, dient het ijzer in opgeloste vorm in het darmlumen aanwezig te zijn. De zuurgraad heeft op de oplosbaarheid van ijzer een grote invloed. Zo zijn ijzerzouten, vooral de driewaardige, bij neutrale pH nauwelijks of niet oplosbaar. Indien de ijzer-ionen echter een complex hebben gevormd met een stof, die bij een alkalische pH goed oplosbaar is, dan zal ondanks een hogere pH het ijzer niet neerslaan. Het is zelfs denkbaar, dat er ijzerverbindingen zijn, waarvan de oplosbaarheid bij een lage pH minder goed is dan bij een hoge; van haem (Conrad e.a., 1966) en van hemoglobine (Kimber en Mukherjee, 1973) is dit trouwens bekend.

Om de invloed van een achylie op de ijzerabsorptie na te gaan hebben wij daarom gebruik gemaakt van vier proefdoses, waarin het ijzer steeds een andere verschijningsvorm had. Het gehalte aan elementair ijzer was daarbij steeds gelijk: 10 μmol (= 0,56 mg) per dosis. In de volgende paragrafen geven wij eerst een beschrijving van de door ons gekozen proefdoses. Daarna beschrijven wij enkele oriënterende experimenten betreffende de oplosbaarheid van het ijzer in de verschillende proefdoses.

6.2. BESCHRIJVING VAN DE PROEFDOSSES.

6.2.1. *Proefdosis met tweewaardig ijzer in zuur milieu.*

De bedoeling van het gebruik van deze proefdosis, die is overgenomen van Heinrich en medewerkers (1966), zal worden uiteengezet in paragraaf 8.1.1. De bereiding was als volgt. In een kleine rondbodemhuis werd gebracht 0,2 ml van een vers bereide oplossing van 0,05 molair ferroammoniumsulfaat (Mohr's zout) en van 0,5 molair ascorbinezuur in 1 n HCl. Toegevoegd werd een zodanige hoeveelheid ^{59}Fe (ferroammoniumsulfaat, Amersham), dat op

de geplande gebruiksdatum ongeveer 2 μC per buis aanwezig was. De oplossing werd in diep-gevroren toestand tot de gebruiksdatum bewaard. Onmiddellijk voor toediening aan de proefpersoon werd de inhoud van het buisje ontdooid en gevoegd bij 50 ml 0,001 n HCl. De pH van de toegediende oplossing was omstreeks 2,5.

6.2.2. *Proefdosis met driewaardig ijzer in neutraal milieu.*

Op de ochtend van toediening aan de proefpersoon werd 0,1 ml van een stockoplossing van 0,1 molair ferrichloride in 1 n HCl gebracht in 20 ml 0,001 n HCl. Hieraan werd 2 $\mu\text{C}^{59}\text{FeCl}_3$ (Philips Duphar) toegevoegd. Deze oplossing, met een pH van omstreeks 2,5, werd met 0,1 n NaOH geneutraliseerd tot een pH van 7,5 à 8,0. Daarbij ontstond een zichtbaar neerslag van ferrihydroxyde. Na aanvullen van het volume tot 50 ml met gedestilleerd water werd het mengsel aan de proefpersoon toegediend.

6.2.3. *Proefdosis met hemoglobine-ijzer in neutraal milieu.*

Bij een konijn werd door aderlaten een ijzergebreksanemie verwekt. Daarna werd intraveneus 2000 $\mu\text{C}^{59}\text{Fe}$ (ferricitraat) toegediend. Veertien dagen later werd het konijn onder narcose ge-exsanguineerd. De verkregen erythrocyten werden verwerkt tot een hemolysaat, dat in een concentratie van 5 μmol hemoglobine per ml in kleine porties werd diepgevroren. Ook niet-radioactief konijn-hemoglobine werd op deze wijze gehemolyseerd en opgeslagen. Op de ochtend van toediening werd zowel van het radioactieve als van het "koude" hemolysaat een portie ontdooid. In 50 ml gedestilleerd water ontving de proefpersoon in totaal 2 ml hemolysaat, overeenkomend met 10 μmol hemoglobine-ijzer. Een zodanig gedeelte van dit hemolysaat was radioactief, dat 2 $\mu\text{C}^{59}\text{Fe}$ werd toegediend.

6.2.4. *Proefdosis met ferrisorbitol in neutraal milieu.*

Op de ochtend van toediening aan de proefpersoon werd 0,1 ml van een stockoplossing van 0,1 molair ferrichloride in 1 n HCl gebracht in 20 ml 0,001 n HCl. Hieraan werd 2 $\mu\text{C}^{59}\text{FeCl}_3$ toegevoegd. Vervolgens werd toegevoegd 10 ml 1 molair sorbitol in

0,001 n HCl. Met 0,1 n NaOH werd de pH van de oplossing gebracht op 7,5 à 8,0. Het sorbitol, indien in voldoende concentratie aanwezig, voorkomt bij hogere pH de vorming van het niet-oplosbare ferrihydroxyde (Davis en Deller, 1966). Tijdens neutralisatie ontstond er dan ook geen neerslag. Na de neutralisatie werd met gedestilleerd water het volume aangevuld tot 50 ml.

6.3. ORIËTERENDE EXPERIMENTEN BETREFFENDE DE OPLOSBAARHEID VAN HET IJZER IN DE BESCHREVEN PROEFDOSSES.

6.3.1. *Oplosbaarheid van tweewaardig ijzer in zuur milieu.*

Een vers bereide proefdosis (paragraaf 6.2.1.) werd in twee delen gesplitst. Uit het ene deel werd in drie rondbodembuizen steeds 3 ml oplossing gebracht; deze buizen werden een etmaal bewaard (buizen a, b en c). Het andere deel werd eveneens gedurende een etmaal bewaard en daarna gedurende 30 minuten bij 3000 toeren per minuut gecentrifugeerd; daarna werd in drie rondbodembuizen steeds 3 ml van de bovenstaande vloeistof gebracht (buizen p, q en r). Nu werd in de twee reeksen buizen de aanwezige radioactiviteit gemeten (counts per minuut):

buis a:	27635	buis p:	27811
buis b:	27750	buis q:	27642
buis c:	27951	buis r:	27638

Blijkbaar is in de gekozen omstandigheden het ijzer op stabiele wijze volledig in oplossing.

6.3.2. *Oplosbaarheid van driewaardig ijzer in neutraal milieu.*

Uitgegaan werd van een oplossing van 10 $\mu\text{mol FeCl}_3$ in 50 ml 0,001 n HCl; het ijzer was gemerkt met een speurdosis $^{59}\text{FeCl}_3$. De oplossing werd gesplitst in twee delen. Uit het ene deel werden drie rondbodembuizen gevuld met 3 ml oplossing (buizen a, b en c): Het andere deel werd geneutraliseerd tot een pH van 7,5 en vervolgens gedurende 30 minuten gecentrifugeerd; daarna werd in

drie rondbodembuizen steeds 3 ml van de bovenstaande vloeistof gebracht (buizen p, q en r). Vervolgens werd in de beide reeksen buizen de aanwezige radioactiviteit gemeten (counts per minuut):

buis a:	39133	buis p:	391
buis b:	39455	buis q:	475
buis c:	40000	buis r:	395

Geconcludeerd werd, dat het ferrichloride bij neutrale pH zoals verwacht mocht worden praktisch geheel onoplosbaar was.

6.3.3. *Oplosbaarheid van hemoglobine-ijzer.*

6.3.3.1. Oplosbaarheid van hemoglobine-ijzer in neutraal milieu.

Er werd uitgegaan van een vers bereide proefdosis van 10 μmol radioactief gemerkt hemoglobine-ijzer in 50 ml gedestilleerd water. Deze oplossing werd in twee porties verdeeld. Uit de ene portie werd in drie rondbodem-buizen steeds 3 ml gebracht; deze buizen a, b en c werden een etmaal bewaard. De tweede portie werd na een etmaal bewaren gedurende 30 minuten bij 3000 toeren per minuut gecentrifugeerd; daarna werd in drie rondbodembuizen steeds 3 ml van de bovenstaande vloeistof gebracht (buizen p, q en r). In beide reeksen buizen werd de radioactiviteit gemeten (counts per minuut):

buis a:	21848	buis p:	21149
buis b:	22007	buis q:	21255
buis c:	21957	buis r:	21136

Blijkbaar bevindt zich het hemoglobine bij neutrale pH voor praktisch 100% in oplossing.

6.3.3.2. Oplosbaarheid van hemoglobine-ijzer in zuur milieu.

Er werd uitgegaan van 50 μmol radioactief gemerkt hemoglo-

bine in 100 ml gedestilleerd water. Hieruit werd in vier plastic bekers, gemerkt A, B, C en D, steeds precies 20 ml gebracht. De inhoud van de bekers A, B en C werd met 0,1 n of 1 n HCl gebracht op een pH van respectievelijk 3, 2 en 1; de zuurgraad van beker D werd niet gewijzigd. Hierna werd de inhoud van de bekers A, B en C met behulp van respectievelijk 0,001, 0,01 en 0,1 n HCl op 50 ml gebracht, terwijl het volume van beker D met gedestilleerd water tot dit niveau werd aangevuld. De pH van de aldus verkregen oplossingen werd gemeten:

	pH
beker A	3,1
beker B	2,1
beker C	1,1
beker D	7,2

De inhoud van alle bekers werd gedurende een half uur bij 3000 toeren per minuut gecentrifugeerd. Vervolgens werden uit het supernatant van elke beker in drie rondbodembuizen steeds 3 ml vloeistof gebracht. In de vier reeksen rondbodembuizen werd de radioactiviteit gemeten (counts per minuut):

	Supernatant van beker			
	A	B	C	D
pH	3,1	2,1	1,1	7,2
buis 1	5715	4125	4995	7644
buis 2	5682	4104	5025	7519
buis 3	5773	4075	5034	7621

Bij zuurgraden, zoals die in een normale maag zeer vaak zullen voorkomen, is hemoglobine-ijzer dus minder goed oplosbaar dan bij

een neutrale pH. De oplosbaarheid van het hemoglobine-ijzer lijkt bij een pH van omstreeks 1 weer wat beter te zijn dan bij een pH van omstreeks 2; een verklaring voor dit fenomeen, dat wij bij herhaling hebben vastgesteld, hebben wij niet.

6.3.4. *Oplosbaarheid van ferrisorbitol in neutraal milieu.*

Van ferrichloride (FeCl_3), dat was gemerkt met een speurdosis ^{59}Fe , werd een oplossing gemaakt van 50 μmol in 100 ml 0,001 n HCl. In vier plastic bekertjes, gemerkt A, B, C en D werd hiervan steeds precies 20 ml gebracht. Aan de bekertjes A, B en C werd sorbitol toegevoegd in een hoeveelheid van respectievelijk 100, 1000 en 10.000 μmol (nl. 0,1, 1,0 en 10 ml van een 1 molair oplossing in 0,001 n HCl). Aan beker D werd niets toegevoegd. Met 0,1 n NaOH werd de inhoud van de bekertjes A, B en C geneutraliseerd tot een pH van 7,5. De inhoud van beker D werd zuur gelaten. Vervolgens werd de inhoud van de bekertjes A, B en C met gedestilleerd water aangevuld tot 50 ml; de inhoud van beker D werd met 0,001 n HCl op dit volume gebracht. Alle bekertjes werden gedurende een etmaal bewaard; daarna werd de inhoud gedurende 30 minuten bij 3000 toeren per minuut gecentrifugeerd. Per beker werd in drie rondbodembuizen steeds 3 ml van de bovenstaande vloeistof gebracht. In de vier reeksen rondbodembuizen werd de radioactiviteit gemeten (counts per minuut):

	Supernatant van beker			
	A	B	C	D
<u>concentratie sorbitol</u>	10	100	1000	-
concentratie Fe^{3+}				
pH	7,5	7,5	7,5	2,5
buis 1	2652	24872	27757	36773
buis 2	2983	27062	38081	36927
buis 3	2592	26170	37845	36861

In beker C, waarvan de inhoud identiek was aan onze proefdosis ferrisorbitol in neutraal milieu (paragraaf 6.2.4.), bleef dus het ijzer volledig in oplossing. Bij een voldoende concentratie kan het sorbitol blijkbaar inderdaad het ferrichloride tegen neerslag in neutraal milieu beschermen.

6.4. CONCLUSIE.

In de vier proefdoses was dus het ijzer steeds in dezelfde hoeveelheid, nl. 10 μmol , aanwezig, doch in wisselende vorm. Het tweewaardig ijzer bij lage pH was volledig opgelost. Het drie-waardig ijzer werd bij neutrale pH aangeboden op de eerste plaats als een onoplosbaar neerslag van ferrihydroxide, en aan enkele proefpersonen met achylie ook als oplosbaar ferrisorbitolcomplex. Het hemoglobine-ijzer werd eveneens bij neutrale pH toegediend, waarbij het goed oplosbaar bleek. De oplosbaarheid van hemoglobine-ijzer was in zuur milieu minder goed dan bij neutrale pH.

DE PROEFPERSONEN, BETROKKEN BIJ HET ONDERZOEK NAAR DE ABSORPTIE VAN IJZER.

7.1. DE PROEFPERSONEN MET EEN ACHYLIE, BIJ WIE IJZERABSORPTIE-ONDERZOEK IS VERRICHT.

7.1.1. *Criteria voor het aannemen van een achylie.*

Voor het aantonen van het vermogen tot maagzuurproductie wordt op onze afdeling de pH bepaald van de maaginhoud, die door heveling met een dunne maagslang bij de nuchtere patiënt is verkregen. Is de nuchtere maaginhoud neutraal van reactie, dan wordt getracht de zuurvorming maximaal te stimuleren middels een intramusculaire injectie van pentagastrine (6 µg/kg lichaamsgewicht, zie paragraaf 3.2.5.1.). Blijft de pH van het maagsap desondanks hoger dan 6,0, dan moet van een achylie worden gesproken.

De uitvoering van dit onderzoek is technisch niet altijd gemakkelijk. Vooral een goede ligging van de hevelslang in de maag is soms moeilijk te realiseren. Herhaaldelijk komt het dan ook voor, dat een eerder gevonden achylie bij herhaling van het onderzoek moet worden ontkend. Om zeker te zijn van de juistheid van de diagnose achylie hebben wij als proefpersonen met een onvermogen tot maagzuurvorming in principe alleen patiënten geaccepteerd, die op onze afdeling bekend waren met een behandelde pernicieuze anemie. Ook personen met een latente pernicieuze anemie (paragraaf 7.1.2.) werden in deze groep opgenomen. Tenslotte waren er enkele patiënten zonder manifeste of latente pernicieuze anemie, bij wie de achylie als voldoende vaststaand kon worden aangenomen.

7.1.2. *De diagnose manifeste en latente pernicieuze anemie.*

Het belangrijkste criterium voor deze diagnose is voor ons een sterk gestoorde absorptie van vitamine B₁₂, zonder dat er sprake is van aandoeningen van het darmkanaal zoals bij uitgebreide ileitis of ileumresectie, abnormale bacteriegroei door

blinde lissen, divertikels of hoge stenosen, of uitgebreide slijmvliesafwijkingen zoals bij coeliakie. Deze aandoeningen komen in het algemeen gemakkelijk op het spoor door te letten op de anamnese (darmoperaties, buikklachten als pijn, gerommel of opgezette buik, aanwezigheid van diarree), op tekenen van malabsorptie, en op het serumalbuminegehalte, dat in dergelijke omstandigheden gewoonlijk verlaagd is.

De absorptie van vitamine B₁₂ werd onderzocht met behulp van de Schillingtest, die op onze afdeling als volgt wordt uitgevoerd. De proefpersoon komt nuchter op de polikliniek, alwaar hij oraal een speurdosis vitamine B₁₂ gemerkt met radioactief cobalt krijgt toegediend. Een half uur later ontvangt hij een intramusculaire injectie met 1000 µg niet-radioactief vitamine B₁₂. Deze injectie wordt de volgende ochtend herhaald. De urine, die gedurende de 48 uur na innemen van de speurdosis vitamine B₁₂ wordt geproduceerd, wordt verzameld. Er wordt bepaald, welk percentage van de oraal opgenomen proefdosis radioactief vitamine B₁₂ in deze 48-uurs urine is uitgescheiden. Normaal is dat minstens 17%. Bij perniciëuze anemie is het nooit hoger dan 5%. In geval van perniciëuze anemie stijgt dit percentage aanzienlijk, indien de speurdosis radioactief vitamine B₁₂ wordt toegediend in combinatie met een intrinsic factor preparaat. Dit onderzoek werd echter niet steeds verricht.

Als steun voor de diagnose gold het aantoonbaar zijn van antilichamen in het serum tegen pariëtale maagslijmvliescellen, daar deze antilichamen de aanwezigheid van een "auto-immun"-gastritis, - leidend tot een atrofie van het maagslijmvlies als anatomisch substraat voor de perniciëuze anemie - aannemelijk maken. Dit onderzoek werd niet altijd uitgevoerd. Ook het maaghevelonderzoek met maximale stimulatie van de zuurproductie, waarbij uiteraard een achylie werd gevonden, is niet bij alle patiënten verricht.

Van een manifeste perniciëuze anemie spreken wij wanneer de stoornis in de absorptie van vitamine B₁₂ zoals hierboven gedefinieerd, heeft geleid tot klinische verschijnselen in de vorm van een anemie met megaloblastaire erythropoïese en eventueel neurologische afwijkingen. Van een latente perniciëuze anemie spreken

wij, wanneer de stoornis in de vitamine B₁₂ absorptie nog niet heeft geleid tot klinische verschijnselen.

Alle patiënten met een (latente) pernicieuze anemie werden behandeld met vitamine B₁₂, in een minimale dosering van 100 µg per maand intramusculair. Omdat zich in het begin van de behandeling van een manifeste pernicieuze anemie belangrijke verschuivingen in de ijzerstofwisseling voltrekken, werden patiënten die korter dan een half jaar vitamine B₁₂ kregen, van onderzoek naar de ijzerstofwisseling uitgesloten.

7.1.3. Achylie in afwezigheid van een (latente) pernicieuze anemie.

Bij 5 proefpersonen gelukte het bij herhaling niet, om tijdens een met zorg uitgevoerde maagheveling zuurvorming in de maag vast te stellen, ook niet na maximale stimulering met pentagas-trine. Voorzover onderzocht (tabel 9) hadden deze personen een normale of vrijwel normale vitamine B₁₂ absorptie, zodat ook een latente pernicieuze anemie bij hen niet aantoonbaar was. Wel was opvallend, dat in 4 van de 5 gevallen antilichamen in het serum aanwezig waren tegen pariëtale maagslijmvliescellen. Een auto-immuungastritis als substraat voor de achylie kon dus bijna steeds aannemelijk worden geacht. Opvallend was ook, dat in deze patiëntengroep veel lijders voorkwamen aan ziekten, die vaak gepaard gaan met een pernicieuze anemie (tabel 9).

7.1.4. Aantal proefpersonen met achylie, bij wie ijzerabsorptie-onderzoek kon worden verricht.

In totaal kon bij 37 personen met een zeker te achten achylie onderzoek verricht worden naar de absorptie van ijzer. De meesten (31) ondergingen onderzoek naar de absorptie van tweewaardig ijzer in zuur milieu. Aan 19 proefpersonen werd driewaardig ijzer in neutraal milieu als proefdosis aangeboden; 29 kregen hemoglobine-ijzer. Een zestal proefpersonen met achylie werd onderzocht wat betreft de absorptie van ferrisorbitol in neutraal milieu.

TABEL 9.

Patiënten met achylie zonder pernicieuze anemie,
betrokken bij het absorptie-onderzoek.

Naam	Gesl. m/v	Leeft. jaren	Diagnose	Antilich. tegen pariëtale cellen	Schillingtest % van dosis in 48-uurs urine
C.-S.	v	72	struma diffusa	+	niet verricht
R.-R.	v	82	hyperthyreoidie	+	ongestoord ¹⁾
W.-K.	v	46	struma; reumato- ide arthritis	+	15
Z.-K,	v	54	vitiligo	+	17
B.	m	58	chron. hepatitis ijzergebrek	-	20

¹⁾ Vitamine B₁₂ absorptie hier bepaald met behulp van de totale lichaamsteller; normale uitkomsten bij deze techniek 40-85% retentie van een speurdosis vitamine B₁₂-Co⁵⁸, bij pernicieuze anemie < 5%, bij patiënte R.-R. 31%.

7.2. DE PROEFPERSONEN DIE TOT MAAGZUURVORMING IN STAAT WAREN EN BIJ WIE IJZERABSORPTIE-ONDERZOEK IS VERRICHT.

7.2.1. *Selectiecriteria.*

Als vergelijkbare normale proefpersonen kozen wij in de eerste plaats patiënten, die de interne polikliniek bezochten wegens aandoeningen, waarvan verondersteld mocht worden, dat ze geen implicaties hadden voor de ijzerstofwisseling of voor het hemoglobinegehalte. Geaccepteerd werden patiënten in de oudere leeftijdsklasse (> 41 jaar), onder behandeling wegens aandoeningen of kwalen als arthrosis deformans, adipositas, arteriosclerose, hypertensie, ouderdomsdiabetes e.d. Daarnaast werden 9 proefpersonen in deze groep opgenomen juist wegens hun manifest ijzer-

gebrek, dit om de ijzerabsorptie in geval van grotere behoefte te kunnen bestuderen. Onder de overige proefpersonen bleken er nog drie gevallen van ijzergebrek voor te komen. Patiënten met maagoperaties in het verleden werden uitgesloten. Niet alle personen, die op deze wijze voor de controlegroep waren geselecteerd, werden op hun vermogen tot maagzuurvorming getest. Wij beschouwen de achylie als een zo zeldzame afwijking, dat - met zekere restricties, met name ten aanzien van patiënten met schildklierafwijkingen - deze controle achterwege gelaten mag worden. De redenen hiervoor worden in paragraaf 7.2.2. uiteengezet. Personen, bij wie een verhoogde kans op het voorkomen van achylie aanwezig werd geacht, werden eerst geaccepteerd als proefpersoon nadat het zuurvormend vermogen middels maagheveling was bevestigd.

7.2.2. Verantwoording voor het ontbreken van een systematische controle op de aanwezigheid van maagzuurvorming.

7.2.2.1. Literatuurgegevens.

Sedert een adequate en maximale stimulering van de maagzuursecretie mogelijk is geworden (Kay, 1953), is gebleken, dat een achylie veel zeldzamer is dan tot dan toe was aangenomen. Vast kwam te staan, dat de zuurproductie, opgewekt door een maximale stimulus, nauw gecorreleerd is met het aantal pariëtale maagslijmvliescellen (Card en Marks, 1960; Myren en Semb, 1962). Een achylie bleek de klinische manifestatie te zijn van een (vrijwel) complete afwezigheid van pariëtale cellen (Bock e.a., 1960; Christiansen en Johansen, 1966).

Cijfers over het vóórkomen van een op deze wijze gedefiniëerde achylie zijn er niet veel. Card e.a. (1955) konden een achylie alleen vaststellen bij patiënten met een pernicieuze anemie. Callender e.a. (1960) vonden een achylie ook nogal eens bij verwanten van patiënten met een pernicieuze anemie, terwijl een verhoogde frequentie van achylie eveneens werd beschreven bij lijders aan een ijzergebreksanemie (Davidson en Markson, 1955; Dagg e.a., 1964; Ikkala en Siurala, 1964; Jacobs e.a., 1966^a). Gezien het frequente samengaan van schildklierafwijkingen en pernicieuze anemie is te verwachten dat bij aandoeningen van de

schildklier de frequentie van achylie hoger dan normaal zal zijn. Tenslotte zijn er verscheidene publicaties over het voorkomen van achylie bij afwijkingen als vitiligo, hypoparathyreoidie, m. Addison en diabetes.

Over de frequentie van achylie onder gezonde proefpersonen is er een publicatie van Christiansen (1968). Hij onderzocht in totaal 170 normale personen in verschillende leeftijdsklassen. Hij vond een achylie-frequentie van bijna 5%; onder de 73 personen van 60 jaar of ouder was de achylie-frequentie zelfs 8%. Uit zijn stuk wordt echter niet duidelijk, in hoeverre hij personen met een verhoogde kans op een achylie al of niet bij zijn onderzoek heeft betrokken.

7.2.2.2. Eigen waarnemingen over het voorkomen van achylie.

Bij een aantal personen, die de interne polikliniek bezochten, hebben wij onderzoek verricht naar het vermogen om maagzuur te produceren. Allen waren 41 jaar of ouder. Zij waren bekend wegens aandoeningen, die een vermoeden van achylie niet wettigden. Uitgesloten werden patiënten, die tevens bleken te lijden aan een manifest ijzergebrek of aan één van de volgende afwijkingen: schildklierafwijkingen, vitiligo, status na maagresectie. Ook een ulcus pepticum was een reden tot uitsluiting, omdat deze aandoening een vermogen tot zuurvorming impliceert. Bij 65 personen, die volgens deze criteria waren geselecteerd, werd middels maagheveling het vermogen tot vorming van maagzuur onderzocht; niet éénmaal bleek er een achylie te bestaan (tabel 10). Ook de 15 patiënten in deze serie met diabetes, bij welke ziekte in de literatuur enige verhoging wordt gemeld van het voorkomen van achylie (Angervall e.a., 1961), van antilichamen tegen pariëtaalcellen (Moore en Neilson, 1963) en van pernicieuze anemie, waren tot maagzuurproductie in staat. Waarschijnlijk geldt de relatie tussen diabetes en pernicieuze anemie c.q. achylie vooral voor diabetes van het juveniele, insuline-afhankelijke type (Moore en Neilson, 1963; Arapakis e.a., 1963; Munichoodappa en Kozak, 1970). De 15 diabeten in onze groep waren op één na van het niet insuline-afhankelijke ouderdomstype.

Een twaalfstal andere proefpersonen, die voldeden aan dezelfde

TABEL 10.

Onderzoek middels maagheveling naar de aanwezigheid van maagzuur bij 65 personen, ouder dan 40 jaar, onder controle wegens aandoeningen, die een vermoeden van achylie niet wettigden en die een vermogen tot maagzuursecretie niet impliceerden. Patiënten met een ijzergebrek zijn hier niet opgenomen.

	Mannen			Vrouwen			Mannen en Vrouwen		
	maagzuur			maagzuur			maagzuur		
Leeft. (jaren)	aanwezig	afwezig		aanwezig	afwezig		aanwezig	afwezig	
	ba- saal	na p.g. ¹⁾		ba- saal	na p.g. ¹⁾		ba- saal	na p.g. ¹⁾	
41-50	5	-	-	2	-	-	7	-	-
51-60	9	-	-	4	3	-	13	3	-
61-70	8	3	-	8	3	-	16	6	-
71-80	1	3	-	9	3	-	10	6	-
> 81	2	-	-	1	1	-	3	1	-
Totaal	25	6	-	24	10	-	49	16	-

¹⁾ p.g.: pentagastrine, 6 µg per kg lichaamsgewicht i.m.

criteria, onderging onderzoek met behulp van de azuur-A test ("Diagnex blue test"), steeds met positief resultaat. Volgens Bock en Witts (1961) zouden de resultaten van de azuur-A test goed overeenstemmen met die van de methode van maagheveling na maximale stimulering. Zelfs indien dit niet geheel juist is (Christiansen, 1966), is de frequentie van fout-positieve uitkomsten van de azuur-A test zo laag, dat een positief resultaat van de test een achylie toch minder waarschijnlijk maakt.

Onze gegevens tonen enige discrepantie met die van Christensen (1968), die bij gezonde proefpersonen een achylie-frequentie vond van bijna 5%, bij ouderen zelfs van 8%. Over de oorzaak van deze discrepantie kan men slechts speculeren. Het meest voelen wij nog voor de overweging, dat bij ons onderzoek wellicht een andere selectie van proefpersonen heeft plaatsgevonden in die zin, dat personen met een verhoogde kans op een achylie niet bij ons onderzoek werden betrokken.

Tenslotte is nog maaghevelonderzoek verricht bij 23 personen met een manifest ijzergebrek. De 5 mannen en 18 vrouwen in deze groep waren allen minstens 41 jaar oud. Er waren bij hen geen redenen om een achylie te vermoeden. Ook patiënten met een ulcus pepticum werden niet in dit groepje opgenomen. Slechts bij één van deze 23 personen met ijzergebrek werd een achylie vastgesteld. Deze patiënt, een man van 55 jaar, bij wie tevens ijzerabsorptieonderzoek is verricht, is daarom toegevoegd aan de groep proefpersonen met achylie (tabel 9).

Erg frequent lijkt dus een achylie onder onze patiënten met ijzergebrek niet te zijn. Deze bevinding is gezien de literatuurgegevens in paragraaf 7.2.2.1. enigszins onverwacht. Het is moeilijk om deze tegenstrijdigheid te verzoenen. In dit verband moet echter worden opgemerkt, dat ook Desai e.a. (1968) bij 35 onderzochte patiënten met een - zeer ernstige - ferriprive anemie gewoonlijk wel een verminderde zuurproductie, doch slechts éénmaal een achylie vonden. Ook Shearman e.a. (1966) vonden, dat een ijzertekort, berustend op een chronisch bloedverlies, wel aanleiding kon geven tot een vermindering van de zuurproductie, doch zelden gepaard ging met een achylie. De laatste auteurs suggererden, dat het syndroom bestaande uit idiopathische ferriprive anemie en achylie beschouwd moet worden als een aparte entiteit. Het zou kunnen zijn dat dit syndroom in onze streken zeldzaam is. Overigens is dit alles grotendeels slechts van theoretisch belang. Van de 12 proefpersonen met een manifest ijzergebrek, die ijzerabsorptieonderzoek ondergingen, is immers slechts tweemaal het vermogen tot maagzuurvorming niet nagezien; bij de 10 overigen was wel degelijk maagzuur aanwezig.

7.2.3. Conclusies; aantal proefpersonen met maagzuur, betrokken bij het absorptie-onderzoek.

In totaal kon bij 56 proefpersonen, geselecteerd volgens de normen gegeven in paragraaf 7.2.1., onderzoek worden verricht naar de absorptie van ijzer. Bij 33 van de 56 personen is het vermogen tot maagzuurvorming middels maagheveling bevestigd. Bij 2 personen bestond een ulcus pepticum. Bij 12 personen is een achylie middels een azuur-A test minder waarschijnlijk gemaakt.

Er blijven dus 9 proefpersonen over, van wie er twee met een manifest ijzergebrek, bij wie ijzerabsorptie-onderzoek is verricht doch bij wie betreffende het vermogen tot maagzuursecretie geen nader onderzoek heeft plaats gevonden. Gezien het in de vorige paragraaf gestelde lijkt de kans, dat een belangrijk deel van hen een achylie zou hebben, niet groot. Samenvattend mag dan ook gesteld worden, dat de frequentie van achylie onder de controlepersonen, die onderzoek naar de ijzerabsorptie ondergingen, verwaarloosbaar is.

Van deze 56 controlepersonen ondergingen er 40 een onderzoek naar de absorptie van tweewaardig ijzer in zuur milieu. De absorptie van driewaardig ijzer in neutraal milieu werd 10 maal onderzocht. Bij 32 proefpersonen werd absorptie-onderzoek verricht met hemoglobine-ijzer in neutraal milieu als proefdosis.

RESULTATEN VAN DE ABSORPTIEPROEVEN.

8.1. ABSORPTIEPROEVEN, WAARBIJ ALS PROEFDOSIS 10 μ MOL TWEE-
WAARDIG IJZER IN ZUUR MILIEU IS TOEGEDIEND.8.1.1. *Inleiding. Bedoeling van het gebruik van deze proefdosis.*

Het gebruik van deze proefdosis, die uitvoerig is beschreven in paragraaf 6.2.1., vond zijn basis in het werk van Heinrich en medewerkers (1966). Reeds lang was bekend, dat de absorptie van ijzer toenam in geval van ijzergebrek. De verdienste van Heinrich en medewerkers is nu, dat zij dit verschijnsel kwantitatief hebben uitgewerkt. Het bleek hun daarbij, dat bij gebruik van een proefdosis, bestaande uit 10 μ mol tweewaardig ijzer en 100 μ mol ascorbinezuur in 0,001 n HCl, personen met een voldoende ijzer-voorraad steeds minder dan 50% van de dosis absorbeerden. Bestond er echter een ijzergebrek, dan bedroeg de absorptie vrijwel steeds meer dan 50% van de dosis. Dit laatste gold niet alleen in geval van ijzergebrek, zich uitend in een verlaging van het serumijzergehalte en in een verhoging van de totale ijzerbindingscapaciteit, maar ook in geval van ijzertekort, dat slechts herkenbaar was door het ontbreken van kleurbaar ijzer in het beenmergpunctaat. Deze wetmatigheden waren zo consistent, dat het mogelijk was om het absorptiepercentage uit deze proefdosis te gebruiken als index voor de ijzervoorraad. Bij een overigens gering aantal, nl. zeven, proefpersonen met perniciëuze anemie vond Heinrich (1970) dezelfde wetmatigheden voor het geval van een ontbrekende maagzuursecretie.

Wij hebben getracht aanwijzingen te vinden voor de juistheid van de opvattingen van Heinrich teneinde bij onze proefpersonen het absorptiepercentage uit deze proefdosis van 10 μ mol tweewaardig ijzer te kunnen gebruiken als parameter voor de vullingstoestand van de ijzerdepôts, om zodoende een achtergrond te verkrijgen waaraan de absorptie van ijzer uit andere proefdoses kon worden gerelateerd. Doordat wij bij onze proefpersonen geen beenmergpuncties hebben verricht zijn de gevonden aanwijzingen voor

een deel slechts van indirecte aard.

8.1.2. *De twee met elkaar vergeleken groepen proefpersonen.*

In de controlegroep bevonden zich 40 personen, die waren uitgekozen op grond van de criteria, vermeld in paragraaf 7.2.1. Bij 28 van hen stond het vermogen tot maagzuurvorming middels maaghevelonderzoek of wegens de diagnose ulcus pepticum vast. Onder de 12 overigen, van wie er nog een vijftal een positieve azuur-A test had, mocht de kans op het voorkomen van achylie op grond van de overwegingen in paragraaf 7.2.2. verwaarloosbaar klein worden geacht. In de achyliegroep bevonden zich in totaal 31 personen. Van hen hadden er 26 een (soms nog latente) pernicioze anemie; bij de andere 5 proefpersonen kon de achylie ondanks het niet aantoonbaar zijn van een pernicioze anemie als vaststaand worden aangenomen (paragraaf 7.1.3.).

Van de proefpersonen werden naast de absorptie van tweewaardig ijzer de volgende achtergrondvariabelen geregistreerd: geslacht, leeftijd, hemoglobinegehalte, hematocriet, serumijzergehalte, totale en latente ijzerbindingscapaciteit en transferrinesaturatiepercentage. Een overzicht van de waarnemingen wordt gegeven in tabel 11. Een inspectie van het materiaal op uitschieters bracht geen bijzonderheden aan het licht.

8.1.3. *Verschillen tussen de beide groepen proefpersonen.*

8.1.3.1. Verschillen wat betreft leeftijd, geslacht, en hematologische bepalingen (achtergrondvariabelen).

Per variabele werd nagegaan, of er tussen de controlegroep en de achyliegroep een verschil in niveau aantoonbaar was. Zoals blijkt uit tabel 11 werden voor dergelijke niveauverschillen geen aanwijzingen gevonden.

8.1.3.2. Verschillen in absorptie van tweewaardig ijzer.

Er waren geen aanwijzingen voor een verschil tussen de beide groepen proefpersonen wat betreft de absorptie van tweewaardig

ijzer (tabel 11).

TABEL 11.

Vergelijkend overzicht van de twee groepen proefpersonen, bij wie de absorptie van tweewaardig ijzer is gemeten.

	Controlegroep n = 40		Achyliegroep n = 31		overschrijdings- kans ¹⁾ 0,10 < p < 0,20
	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen	
geslachts- verhouding n	22	18	11	20	
	m	sd	m	sd	overschrijdings- kans ²⁾
leeft. jaren	61	10	62	14	0,60
Hb mmol/l	9,0	1,4	8,9	1,0	0,32
Ht	0,43	0,05	0,43	0,04	0,93
SY µmol/l	14,3	5,8	14,9	4,0	0,79
TYBC µmol/l	68	9	68	8	0,85
LYBC µmol/l	53	12	53	10	0,81
transf. sat. perc.	22	9	23	7	0,92
absorptie van Fe ²⁺ % v. dosis	46	28	42	26	0,47

¹⁾ Chi-kwadraattoets voor een verschil in geslachtsverhouding.

²⁾ Wilcoxon-toets voor twee steekproeven.

TABEL 12.

Spearman correlatiecoëfficiënten tussen de absorptie van tweewaardig ijzer en de achtergrondvariabelen.

Achtergrond- variabelen	Controlegroep	Achyliegroep
	n = 40	n = 31
leeftijd	- 0,18	- 0,26
Hb	- 0,66**	- 0,08
Ht	- 0,61**	- 0,10
SY	- 0,64**	- 0,45*
TYBC	0,33*	0,43*
LYBC	0,53**	0,58**
transf. sat. perc.	- 0,65**	- 0,61**

TABEL 13.

Spearman correlatiecoëfficiënten tussen het hemoglobine-gehalte en de ijzerparameters van de proefpersonen, bij wie de absorptie van tweewaardig ijzer is gemeten.

	Controlegroep	Achyliegroep
	n = 40	n = 31
SY	0,82**	0,36*
TYBC	- 0,23	- 0,22
LYBC	- 0,47**	- 0,33(*)
transf. sat. perc.	0,74**	0,37*

8.1.4. *Verbanden tussen de absorptie van tweewaardig ijzer en de achtergrondvariabelen.*

De relatie die bestaat tussen de absorptie van tweewaardig ijzer en het geslacht van de proefpersonen zal uitvoeriger besproken worden in de volgende paragraaf.

In tabel 12 worden de Spearman correlaties getoond die er in de beide groepen proefpersonen bestaan tussen de absorptie van tweewaardig ijzer en de achtergrondvariabelen. In beide groepen proefpersonen zijn er significante correlaties aantoonbaar tussen de absorptie van tweewaardig ijzer enerzijds en de waarden voor serumijzer, totale en latente ijzerbindingscapaciteit en transferrinesaturatiepercentage anderzijds. Blijkbaar hangt de absorptie van tweewaardig ijzer bij de proefpersonen met achylie op eenzelfde wijze samen met de vier ijzerparameters als bij de proefpersonen die wel tot maagzuursecretie in staat zijn.

Daarnaast is er in de controlegroep een significante correlatie tussen de absorptie van tweewaardig ijzer enerzijds en de waarden van hemoglobine en hematocriet anderzijds. Bij de proefpersonen met een achylie was deze correlatie niet aantoonbaar. De verklaring hiervoor moet wel zijn, dat in de controlegroep een laag hemoglobinegehalte vaker het gevolg is geweest van een ijzertekort dan in de achyliegroep. Inderdaad waren er in de controlegroep 10 proefpersonen opgenomen met manifest ijzergebrek. Van hen waren er 9 juist wegens dit manifeste ijzergebrek geselecteerd (zie paragraaf 7.2.1.). Bijna steeds was er bij deze proefpersonen een duidelijke anemie: hemoglobinegehalte bij één proefpersoon 8,2 mmol/l, bij de overigen 7,8 mmol/l of lager. In de achyliegroep daarentegen hadden slechts 3 proefpersonen een manifest ijzergebrek. In overeenstemming hiermee was in de controlegroep de correlatie tussen het hemoglobinegehalte en de ijzerparameters in het algemeen sterker dan in de achyliegroep (tabel 13).

8.1.5. *Absorptie binnen de geslachten.*

In tabel 14 worden de beide groepen proefpersonen met elkaar vergeleken na onderverdeling volgens geslacht. Binnen hetzelfde

TABEL 14.

Absorptie van tweewaardig ijzer. Onderverdeling van de beide groepen proefpersonen naar het geslacht.

	Mannen					Vrouwen				
	Controlegroep n = 22		Achyliegroep n = 11		overschr. kans ¹⁾	Controlegroep n = 18		Achyliegroep n = 20		overschr. kans ¹⁾
	m	sd	m	sd		m	sd	m	sd	
leeft. jaren	61	10	67	14	0,19	60	11	59	14	0,78
Hb mmol/l	9,5	1,1	9,5	1,0	0,63	8,4	1,4	8,6	0,9	0,98
Ht	0,46	0,05	0,46	0,05	0,98	0,41	0,05	0,42	0,04	0,51
SY $\mu\text{mol/l}$	15,4	4,9	16,6	2,9	0,70	13,0	6,6	14,0	4,3	0,53
TYBC $\mu\text{mol/l}$	67	9	62	6	0,05*	68	10	71	8	0,37
LYBC $\mu\text{mol/l}$	52	11	45	6	0,12	55	14	57	9	0,42
trans. sat. perc.	23	7	27	5	0,31	20	11	20	7	1,00
absorpt. Fe ²⁺ % van dosis	40	26	35	22	0,72	53	29	45	27	0,32

1) Wilcoxontoets voor twee steekproeven.

geslacht was er in het algemeen geen aantoonbaar verschil wat betreft achtergrondvariabelen. In overeenstemming hiermee was er evenmin een aantoonbaar verschil in absorptie van tweewaardig ijzer binnen hetzelfde geslacht. De overeenstemming in ijzerparameters was bij de vrouwen duidelijk beter dan bij de mannen. Bij de mannen leken de ijzerparameters te wijzen op een gemiddeld wat grotere ijzerreserve onder de proefpersonen met achylie. Indien men met dit verschil rekening houdt dan wordt het steekproefverschil in de gemiddelde absorptie van tweewaardig ijzer dat toch reeds niet significant was, eerder nog kleiner. Voorts blijkt dat in beide groepen de mannen hogere waarden tonen voor hemoglobinegehalte en hematocriet dan de vrouwen. Tevens tonen de mannen - met name in de achyliegroep - een hoger niveau wat betreft serumijzergehalte en (vooral) transferrinesaturatiepercentage. Bij de vrouwen ligt met name weer in de achyliegroep de totale en latente ijzerbindingscapaciteit op een hoger niveau. In het algemeen wezen de ijzerparameters er dus op, dat de ijzerreserves bij de mannen gemiddeld wat groter waren dan bij de vrouwen. Het duidelijkst was dit in de achyliegroep. Toch was er alleen in de controlegroep een aanduiding, dat de vrouwen meer tweewaardig ijzer absorbeerden dan de mannen (Wilcoxontoets voor twee steekproeven, $p = 0,08$). Ook in de achyliegroep leken de vrouwen wat meer ijzer te absorberen dan de mannen; statistisch was dit echter niet van betekenis.

8.1.6. *De absorptie uit een proefdosis van 10 μmol tweewaardig ijzer als index voor de toestand der ijzerreserves.*

Evenmin als Heinrich (1970) konden wij dus een invloed vaststellen van het al of niet aanwezig zijn van maagzuur op de absorptie van tweewaardig ijzer, indien het ijzerion in zuur milieu werd toegediend.

Vervolgens hebben wij nagegaan in hoeverre onze gegevens passen in de opvattingen van Heinrich, waarin zowel bij normalen als bij proefpersonen met een achylie de absorptie uit een proefdosis 10 μmol tweewaardig ijzer gebruikt kan worden als index voor de vullingstoestand der ijzerreserves.

8.1.6.1. De absorptie van tweewaardig ijzer bij manifest ijzergebrek (tabel 15).

In de controlegroep waren er 10 proefpersonen met een manifest ijzergebrek (paragraaf 3.1.3.). In de achyliegroep waren er slechts 3 proefpersonen bij wie door bloedonderzoek een ijzergebrek kon worden vastgesteld. Bij de 10 controlepersonen was de absorptie uit 10 μmol tweewaardig ijzer gemiddeld 78% van de dosis, waarbij slechts driemaal een absorptie werd gevonden die lager was dan 70%, nl. 65, 57 en 49% van de dosis. Bij de drie ijzerdeficiënte proefpersonen met achylie bedroegen de absorptiepercentages 81, 78 en 77.

Blijkbaar is de absorptie uit een proefdosis van 10 μmol tweewaardig ijzer bij manifest ijzergebrek inderdaad in het algemeen duidelijk hoger dan 50%. Hoewel het door ons onderzochte

TABEL 15.

De absorptie van tweewaardig ijzer bij de proefpersonen met een manifest ijzergebrek.

Controlepersonen			Personen met achylie		
	man/vrouw	absorptiepercentage		man/vrouw	absorptiepercentage
Br	m	65	B.-O.	v	81
L.	m	94	W.-K.	v	78
T.	m	81	Z.-K.	v	77
In.	v	95			
M.-U.	v	80			
R.-P.	v	49			
R.-V.	v	96			
S.-G.	v	57			
V.-B.	v	71			
N.	v	94			

aantal achyliepatiënten met ijzergebrek wat klein is lijkt deze stelling ook te gelden voor het geval van ontbrekende maagzuurproductie.

8.1.6.2. De absorptie van tweewaardig ijzer bij latent ijzergebrek.

Betreffende de absorptie van ijzer bij latent ijzergebrek hebben wij door het ontbreken van beenmergpunctaten geen rechtstreekse gegevens. Om in dit opzicht althans enige indirecte aanwijzingen te krijgen werd tabel 16 opgesteld. Uit de beide groepen zijn hierin die proefpersonen opgenomen, bij wie de absorptie van tweewaardig ijzer hoger was dan 50%, zonder dat er sprake was van een manifest ijzergebrek. Behalve de absorptieresultaten worden vermeld het serumijzergehalte, de totale en latente ijzerbindingscapaciteit en het transferrinesaturatiepercentage. Als "normaal-waarden" zijn opgegeven de gemiddelden voor deze waarden, zoals die zijn berekend bij de 30 proefpersonen in de controlegroep, die niet leden aan een manifest ijzergebrek. Het valt dan op, dat in geval van een hoge absorptie van tweewaardig ijzer zonder dat er sprake is van een manifest ijzergebrek, zowel de proefpersonen met als de proefpersonen zonder maagzuur bijna steeds een serumijzergehalte en een transferrinesaturatiepercentage tonen die onder het gemiddelde liggen, terwijl zij in het algemeen een totale en latente ijzerbindingscapaciteit hebben die hoger zijn dan het "normale" gemiddelde. Met andere woorden, ongeacht de aan- of afwezigheid van maagzuursecretie behoren de proefpersonen, die ondanks de afwezigheid van een manifest ijzergebrek toch een hoge absorptie uit een proefdosis van 10 μmol tweewaardig ijzer tonen, tot dat gedeelte van de proefpersonen onder wie men een verhoogde frequentie van niet door bloedonderzoek herkenbaar ijzergebrek mag verwachten.

8.1.7. Conclusies.

Voor de absorptie van ijzer, zoals toegediend in de proefdrank van 10 μmol tweewaardig ijzer in zuur milieu lijkt de aan- of afwezigheid van maagzuur van geen belang.

TABEL 16.

IJzerparameters van de proefpersonen, bij wie de absorptie van tweewaardig ijzer hoger was dan 50% van de dosis, zonder dat er sprake was van een manifest ijzergebrek.

man/ vrouw		SY μmol/l	TYBC μmol/l	LYBC μmol/l	transf. sat. perc.	abs. Fe ²⁺ % v. dosis
Controle- personen						
Le.	m	13,4	64	51	21	81
P.	m	18,8	71	52	26	60
S.	m	14,2	79	65	18	84
Br.-W.	v	12,7	62	49	21	52
G.-A.	v	9,4	64	55	15	94
Personen met achylie						
K.	m	16,2	70	54	23	75
W.	m	14,5	66	52	22	77
Br.-S.	v	19,5	76	57	26	56
B.-F.	v	9,1	64	57	14	80
C.-S.	v	12,9	75	62	17	79
D.-D.	v	12,3	67	55	18	73
G.-S.	v	15,7	83	67	19	56
Su	v	16,5	77	61	21	74
"Normaal- waarden" 1)		16,9 3,9	64 8	48 7	26 5	

1) Gemiddelden en standaarddeviaties, berekend bij de 30 controlepersonen bij wie de absorptie van tweewaardig ijzer is gemeten en bij wie geen manifest ijzergebrek bestond.

Bovendien lijkt het verantwoord om op grond van het uitvoerig gedocumenteerde materiaal van Heinrich, waarbinnen onze gegevens goed passen, het absorptiepercentage uit de onderhavige proefdosis te hanteren als index voor de toestand van de ijzerreserves. Zowel in geval van normale maagzuursecretie als in geval van achylie geldt dan een absorptiepercentage van minder dan 50% als een aanduiding voor een voldoende ijzerreserve, terwijl een absorptie van meer dan 50% duidt op een ijzertekort. Gezien de nogal grote fysiologische variabiliteit in de ijzerabsorptie zal deze interpretatie in het individuele geval nu en dan niet correct zijn. Bij het beschouwen van de gemiddelde ijzerabsorptie van grotere groepen proefpersonen is deze methode echter in grote trekken zeker bruikbaar te achten.

8.2. ABSORPTIEPROEVEN, WAARBIJ ALS PROEFDOSIS 10 μ MOL DRIEWAARDIG IJZER IN NEUTRAAL MILIEU IS TOEGEDIEND.

Zoals vermeld in paragraaf 6.2.2. werd deze proefdosis bereid door een oplossing van 10 μ mol ferrichloride in 0,001 n HCl met behulp van 0,1 n NaOH te brengen op een pH van 7,5 à 8,0. Men verkrijgt dan een gel van onoplosbaar ferrihydroxide. Deze proefdosis werd toegediend aan 10 proefpersonen die tot maagzuurproductie in staat waren en aan 19 proefpersonen met een achylie. Tevens ondergingen de proefpersonen onderzoek naar de absorptie van tweewaardig ijzer.

In tabel 17 wordt een overzicht gegeven van de verkregen resultaten. Bij de controlepersonen werd slechts eenmaal een absorptiepercentage van driewaardig ijzer gevonden, dat niet met zekerheid van 0 was te onderscheiden nl. 2%. Bij drie andere controlepersonen werd in eerste instantie eveneens een absorptiepercentage gevonden, dat niet met zekerheid van 0 was te onderscheiden. Bij hen werd het onderzoek herhaald, waarbij vóór toediening van de proefdosis ter stimulering van de maagzuursecretie een pentagastrine-injectie werd gegeven; nu werden absorptiepercentages gevonden van resp. 5, 14 en 17 procent. In het overzicht, gegeven in tabel 17, zijn deze cijfers verwerkt.

Uit de tabel blijkt verder, dat de absorptie van driewaardig ijzer in neutraal milieu duidelijk minder goed verliep dan de

TABEL 17.

Absorptie van driewaardig ijzer in neutraal milieu bij proefpersonen met en zonder maagzuursecretie.

	Controlegroep n = 10		Achyliegroep n = 19		
geslachts- verhouding n	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen	overschr. kans ¹⁾ 0,04*
	m	sd	m	sd	overschr. kans ²⁾
absorptie Fe ²⁺ (% v. dosis)	43	27	35	25	0,41
absorptie Fe ³⁺ (% v. dosis)	14	11	0	1	0,003**

1) Chi-kwadraattoets voor een verschil in geslachtsverhouding.

2) Wilcoxontoets voor twee steekproeven.

absorptie van tweewaardig ijzer in zuur milieu. In feite was het absorptiepercentage, verkregen na toediening van driewaardig ijzer, bij alle controlepersonen lager dan het absorptiepercentage dat bij deze proefpersonen werd verkregen na toediening van tweewaardig ijzer. Er was daarbij echter geen correlatie aantoonbaar tussen de hoogte van de absorptie uit de beide proefdoses.

De proefpersonen met een achylie hadden geen van alle een absorptie van driewaardig ijzer in neutraal milieu, die met zekerheid van 0 was te onderscheiden. Gemiddeld bedroeg de absorptie 0% (sd = 1%) van de dosis met als uiterste waarden -2 en +2%. Blijkbaar zijn personen met een achylie niet in staat tot absorptie van driewaardig ijzer, indien dit wordt aangeboden als een

neerslag van ferrihydroxide.

8.3. DE ABSORPTIE VAN FERRISORBITOL IN NEUTRAAL MILIEU BIJ PROEF-PERSONEN MET EEN ACHYLIE.

De verklaring voor het feit, dat de proefpersonen met een achylie niet in staat waren tot absorptie van ijzer uit de ferrihydroxyde-gel, kan niet liggen in de valentie van het toegediende ijzer. Normale proefpersonen bleken immers wel degelijk tot absorptie in staat, dit zonder twijfel doordat hun (soms pas na pentagastrine-stimulatie) zure maagsap althans een deel van het ferrihydroxyde weer zal doen oplossen. Indien men dan ook driewaardig ijzer op een andere wijze dan middels een lage pH in opgeloste toestand kan houden, dan moet men verwachten dat dit driewaardige ijzer ook door proefpersonen zonder maagzuursecretie wel degelijk kan worden geabsorbeerd. Om dit te bevestigen gaven wij aan een zestal proefpersonen met een vaststaande achylie een proefdrankje, waarin het driewaardige ijzer tegen neerslag bij neutrale pH was beschermd door een 1000-voudige concentratie van sorbitol (paragraaf 6.2.4.). Uit tabel 18 blijkt, dat onze proefpersonen ondanks hun achylie inderdaad in staat waren tot absorptie van dit driewaardige ijzer.

TABEL 18.

Absorptie van ferrisorbitol bij proefpersonen met achylie.

man/vrouw		absorptie van ferrisorbitol % van dosis
C.	m	24
K.	m	38
A.-V.	v	6
R.-R.	v	18
W.-K.	v	8
D.-E.	v	13

8.4. DE ABSORPTIE VAN HEMOGLOBINE-IJZER.

8.4.1. *De twee met elkaar vergeleken groepen proefpersonen.*

In de controlegroep bevonden zich 32 personen, die waren uitgekozen op grond van de criteria, vermeld in paragraaf 7.2.1. Bij 22 van hen stond het vermogen tot maagzuurvorming middels maaghevelonderzoek of wegens de diagnose ulcus pepticum vast. Onder de 10 overigen, van wie er nog een zevental steeds met positief resultaat een azuur-A test had ondergaan, mocht de kans op het voorkomen van achylie op grond van de overwegingen genoemd in paragraaf 7.2.2. verwaarloosbaar klein geacht worden.

In de achyliegroep bevonden zich 29 personen. Van hen hadden er 25 een (soms latente) pernicieuze anemie. Bij de 4 overigen moest de achylie ondanks het niet aantoonbaar zijn van een pernicieuze anemie als vaststaand worden aangenomen (zie paragraaf 7.1.3.).

Van deze proefpersonen werden naast de absorptie van hemoglobine-ijzer de volgende achtergrondvariabelen geregistreerd: geslacht, leeftijd, hemoglobinegehalte, hematocriet, serumijzergehalte, totale en latente ijzerbindingscapaciteit, en transferrinesaturatiepercentage. Voor zover de absorptie van tweewaardig ijzer was nagezien, werden ook de uitkomsten daarvan genoteerd.

Onder de controlepersonen bevonden zich een man en een vrouw met een zeer hoge absorptie van hemoglobine-ijzer, nl. resp. 70 en 57%, terwijl bij de overigen de absorptie lag tussen 7 en 46%. Om redenen, te bespreken in paragraaf 8.4.3. beschouwen wij deze waarden echter niet als meetfouten. Een samenvattend overzicht van de waarnemingen wordt gegeven in tabel 19.

8.4.2. *Verschillen tussen de beide groepen proefpersonen.*

8.4.2.1. Verschillen wat betreft achtergrondvariabelen.

Per variabele werd nagegaan, of er tussen de controlegroep en de achyliegroep een verschil in niveau was. Zoals blijkt uit tabel 19 was er een aanwijzing, dat de twee groepen verschilden wat betreft de geslachtsverhouding. Voor de andere achtergrond-

variabelen werden geen aanwijzingen voor verschillen tussen de beide groepen proefpersonen gevonden.

TABEL 19.

Vergelijkend overzicht van de twee groepen proefpersonen, bij wie de absorptie van hemoglobine-ijzer is gemeten.

	Controlegroep n = 32		Achyliegroep n = 29		
	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen	
geslachts- verhouding n	21	11	11	18	overschrijdings- kans ¹⁾ 0,06 ^(*)
	m	sd	m	sd	overschrijdings- kans ²⁾
leeft. jaren	61	10	61	14	0,77
Hb mmol/l	9,0	1,7	9,0	1,0	0,30
Ht	0,44	0,07	0,44	0,04	0,63
SY $\mu\text{mol/l}$	15,8	6,8	15,1	3,9	0,23
TYBC $\mu\text{mol/l}$	71	9	68	8	0,16
LYBC $\mu\text{mol/l}$	55	12	53	10	0,62
transf. sat. perc.	23	10	23	7	0,38
absorptie van Hb-ijzer % v. dosis	23	15	33	15	0,01*

¹⁾ Chi-kwadraattoets voor een verschil in geslachtsverhouding.

²⁾ Wilcoxon-toets voor twee steekproeven.

8.4.2.2. Verschillen in absorptie van hemoglobine-ijzer.

De absorptie van hemoglobine-ijzer was in de achyliegroep significant hoger dan in de controlegroep (Wilcoxon-toets voor twee steekproeven, $p = 0,01$). Blijkbaar staat het ontbreken van maagzuur de absorptie van hemoglobine-ijzer niet in de weg, en kan een achylie zelfs van voordeel zijn in dit opzicht. Op de vraag of dit laatste onder alle omstandigheden geldt zal worden ingegaan in de paragrafen 8.4.4. en 8.4.5.

8.4.3. *Verbanden tussen de absorptie van hemoglobine-ijzer en de achtergrondvariabelen.*

De relatie, die er bestaat tussen de absorptie van hemoglobine-ijzer en het geslacht van de proefpersonen, zal worden besproken in de volgende paragraaf. De relatie tussen de absorptie van hemoglobine-ijzer en de absorptie van tweewaardig ijzer wordt besproken in paragraaf 8.4.6.

In tabel 20 worden de Spearman correlaties getoond, die er in beide groepen proefpersonen bestaan tussen de absorptie van hemoglobine-ijzer en de achtergrondvariabelen. In beide groepen proefpersonen zijn er significante correlaties aantoonbaar tussen de absorptie van hemoglobine-ijzer enerzijds en de waarden voor totale en latente ijzerbindingscapaciteit anderzijds.

In het algemeen lijken de correlaties tussen de absorptie van hemoglobine-ijzer en de waarden voor de hematologische bepalingen wat zwakker dan de correlaties tussen de absorptie van tweewaardig ijzer en de hematologische bepalingen (zie tabel 13). Toch kan, zij het met enige voorzichtigheid, ook van de absorptie van hemoglobine-ijzer gesteld worden, dat deze in beide groepen proefpersonen hoger is naarmate de uitslagen van het bloedonderzoek meer wijzen in de richting van een ijzergebrek.

De correlaties in de controlegroep blijven, zij het met geringere significantie, ook aanwezig, indien de twee proefpersonen met de opvallend hoge absorpties van hemoglobine-ijzer daaruit verwijderd worden. Deze twee proefpersonen leden aan een manifest ijzergebrek. Hun hoge absorptie van hemoglobine-ijzer past dus in het algemene patroon en hoewel de gevonden waarden inderdaad

TABEL 20.

Spearman correlatiecoëfficiënten tussen de absorptie van hemoglobine-ijzer en de achtergrondvariabelen.

Achtergrond-variabelen	Controlegroep	Achyliegroep
	n = 32	n = 29
leeftijd	- 0,35 ^(*)	- 0,22
Hb	- 0,28	- 0,17
Ht	- 0,29	- 0,22
SY	- 0,05	- 0,04
TYBC	0,41*	0,54**
LYBC	0,37*	0,53**
transf. sat. perc.	- 0,10	- 0,31

opvallend hoog zijn, mogen ze niet als toevallige meetfouten worden beschouwd.

Voor de absorptie van hemoglobine-ijzer werd, in tegenstelling tot wat gevonden was voor de absorptie van tweewaardig ijzer, ook in de controlegroep geen significante correlatie gevonden met het hemoglobinegehalte en met de hematocriet. Misschien is ook dit een uiting van de zwakkere correlatie, die de hemoglobine-ijzerabsorptie heeft met de waarden van de hematologische bepalingen.

8.4.4. Absorptie binnen de geslachten.

Bij beschouwing van de beide groepen proefpersonen in hun geheel bleek de achyliegroep een hogere absorptie van hemoglobine-ijzer te tonen dan de controlegroep. In deze paragraaf wordt beschreven in hoeverre dit fenomeen wordt teruggevonden, nadat de beide groepen proefpersonen volgens hun geslacht zijn onder-

TABEL 21.

Absorptie van hemoglobine-ijzer. Onderverdeling van de beide groepen proefpersonen naar het geslacht.

	Mannen					Vrouwen				
	Controlegroep n = 21		Achyliegroep n = 11		overschr. kans ¹⁾	Controlegroep n = 11		Achyliegroep n = 18		overschr. kans ¹⁾
	m	sd	m	sd		m	sd	m	sd	
leeft. jaren	62	10	65	14	0,50	59	11	59	13	0,98
Hb mmol/l	9,5	1,4	9,3	1,1	0,35	7,9	1,7	8,8	0,8	0,36
Ht	0,46	0,06	0,45	0,05	0,54	0,39	0,06	0,43	0,03	0,16
SY μ mol/l	17,8	5,6	16,1	4,0	0,23	12,0	7,5	14,5	3,8	0,54
TYBC μ mol/l	70	9	64	8	0,04*	73	9	70	8	0,54
LYBC μ mol/l	52	9	48	10	0,16	61	15	56	9	0,44
trans. sat. perc.	26	7	26	7	0,81	18	12	21	6	0,49
absorptie Hb- ijzer % van dosis	20	14	33	14	0,01*	28	15	33	16	0,59

¹⁾ Wilcoxon-toets voor twee steekproeven.

verdeeld (tabel 21).

Binnen hetzelfde geslacht bleek er in het algemeen geen duidelijk significant aantoonbaar verschil tussen de beide groepen proefpersonen te zijn wat betreft achtergrondvariabelen. Desondanks was de absorptie van hemoglobine-ijzer bij de mannen met achylie significant hoger dan bij de mannen in de controlegroep (Wilcoxon-toets voor twee steekproeven, $p = 0,01$). Wanneer men in aanmerking neemt, dat de ijzerparameters bij de mannen leken te wijzen op een gemiddeld wat grotere ijzerreserve onder de proefpersonen met achylie, dan wordt dit verschil nog sprekender. Voor de vrouwen is een dergelijk verschil statistisch niet aantoonbaar. Toch is het opvallend, dat de vrouwelijke controlepersonen gemiddeld slechts 28% van de dosis absorbeerden terwijl de vrouwen met achylie een gemiddelde absorptie toonden van 33%, niettegenstaande het feit dat in de vrouwelijke controlegroep de achtergrondvariabelen althans gezamenlijk beschouwd suggestief waren voor een in het algemeen minder goede ijzerreserve dan bij de vrouwen in de achyliegroep.

Voorts blijkt - hoewel statistisch niet steeds even duidelijk -, dat de mannen in het algemeen hogere waarden voor hemoglobine, hematocriet, serumijzer en transferrinesaturatie tonen dan de vrouwen. De vrouwen hebben hogere waarden voor de totale en latente ijzerbindingscapaciteit. Parallel hiermee was er een aanduiding, dat de vrouwelijke controlepersonen meer hemoglobine-ijzer absorbeerden dan de mannelijke (Wilcoxon-toets voor twee steekproeven, $p = 0,07$). Het absorptieniveau van de mannelijke proefpersonen met achylie, die zoals hierboven beschreven relatief veel hemoglobine-ijzer absorbeerden, verschilde niet van dat van de vrouwelijke.

8.4.5. *Absorptie van hemoglobine-ijzer bij onderverdeling van de beide groepen proefpersonen naar het al of niet aantoonbaar zijn van ijzergebrek.*

8.4.5.1. Criteria voor ijzergebrek.

Als lijdende aan een ijzergebrek werden op de eerste plaats al die proefpersonen aangemerkt bij wie op grond van de ijzer-

parameters van een manifest ijzergebrek kon worden gesproken. Bovendien werden die proefpersonen als ijzerdeficiënt ingedeeld bij wie de absorptie van tweewaardig ijzer hoger dan 50% van de dosis was gebleken. Bij de overige proefpersonen werd een ijzergebrek niet aantoonbaar geacht. Ten aanzien van deze criteria moet nog het volgende worden opgemerkt. Doordat in de controlegroep slechts 15 van de 32 proefpersonen onderzocht zijn op het punt van de absorptie van tweewaardig ijzer tegen 27 van 29 proefpersonen in de achyliegroep zijn er in de controlegroep mogelijk relatief weinig proefpersonen als ijzerdeficiënt gekwalificeerd. De conclusies die in de twee volgende paragrafen worden bereikt, worden door deze mogelijke onevenwichtigheid echter eerder versterkt dan verzwakt. Overigens zijn de bewerkingen, vermeld in de twee volgende paragrafen nog eens herhaald, waarbij nu als enige criterium voor ijzertekort een manifest ijzergebrek werd gehanteerd; dit bevestigde slechts de hieronder vermelde resultaten en voerde niet tot nieuwe gezichtspunten.

8.4.5.2. Absorptie van hemoglobine-ijzer gerelateerd aan het al of niet aanwezig zijn van een ijzergebrek, zonder verdeling van de proefpersonen naar het geslacht.

In tabel 22 worden de absorptieresultaten in de beide groepen proefpersonen opnieuw getoond, waarbij nu de proefpersonen zijn onderverdeeld naar het al of niet aantoonbaar zijn van een ijzergebrek. In geval van het niet aantoonbaar zijn van een ijzergebrek absorberen de proefpersonen met een achylie duidelijk meer hemoglobine-ijzer dan de controlepersonen. In geval van ijzergebrek stijgt de absorptie van hemoglobine-ijzer zowel bij de proefpersonen met achylie als bij de controlepersonen; een verschil in niveau van absorptie is in geval van ijzergebrek tussen de beide groepen proefpersonen niet meer aantoonbaar.

8.4.5.3. Absorptie van hemoglobine-ijzer gerelateerd aan het al of niet bestaan van een ijzergebrek, na onderverdeling van de proefpersonen volgens geslacht.

In tabel 23 worden dezelfde gegevens getoond als beschreven

TABEL 22.

Absorptie van hemoglobine-ijzer bij de beide groepen proefpersonen, onderverdeeld naar het al of niet aantoonbaar zijn van ijzergebrek¹⁾.

	Proefpersonen met ijzergebrek			Proefpersonen zonder ijzergebrek		
	absorptie van hemoglobine-ijzer			absorptie van hemoglobine-ijzer		
	(n)	m	sd	(n)	m	sd
Controlegroep	(8)	40	20	(24)	17	7
			$p < 0,01^{**}$			
		$p = 0,66$			$p = 0,04^*$	
Achyliegroep	(10)	45	11	(19)	26	13
			$p < 0,01^{**}$			

1) Overschrijdingskansen behorend bij de Wilcoxon-toets voor twee steekproeven.

in de vorige paragraaf, nu echter voor de mannelijke en vrouwelijke proefpersonen afzonderlijk. Hieruit blijkt, dat een voordeel wat betreft de absorptie van hemoglobine-ijzer voor de proefpersonen met achylie alleen aantoonbaar is bij de mannen zonder aantoonbaar ijzergebrek.

8.4.6. De relatie tussen de absorptie van hemoglobine-ijzer en de absorptie van tweewaardig ijzer.

Zowel bij de controlepersonen als bij de proefpersonen met achylie wordt dus gezien, dat de absorptie van hemoglobine-ijzer

TABEL 23.

Absorptie van hemoglobine-ijzer bij de beide groepen proefpersonen, onderverdeeld naar het al of niet aantoonbaar zijn van ijzergebrek¹⁾.

		Mannen en vrouwen afzonderlijk.					
		IJzergebrek aangetoond			Geen aantoonbaar ijzergebrek		
		absorptie van hemoglobine-ijzer			absorptie van hemoglobine-ijzer		
		(n)	m	sd	(n)	m	sd
MANNEN	Controlegroep	(3)	44	25	(18)	16	8
				$p = 0,05^*$			
ACHYLIE	Achyliegroep	(3)	40	10	(8)	30	15
				$p = 0,36$			
				$p = 1,00$			$p = 0,03^*$
VROUWEN	Controlegroep	(5)	37	18	(6)	21	4
				$p = 0,12$			
ACHYLIE	Achyliegroep	(7)	47	12	(11)	23	11
				$p < 0,01^{**}$			
				$p = 0,51$			$p = 0,96$

¹⁾ Overschrijdingskansen behorend bij de Wilcoxon-toets voor twee steekproeven.

toeneemt bij ijzergebrek. Ditzelfde fenomeen was reeds waargenomen bij de absorptie van tweewaardig ijzer. Wij hebben daarom nagegaan in hoeverre er in ons materiaal een correlatie aantoonbaar was tussen de absorptie van hemoglobine-ijzer en de absorptie van tweewaardig ijzer. Doordat vooral in de controlegroep niet alle proefpersonen, die onderzoek ondergingen naar de absorptie van hemoglobine-ijzer, nagezien zijn op de absorptie van tweewaardig ijzer, zijn de gegevens betreffende de onderzochte correlatie niet op alle punten conclusief (tabel 24; figuur 3 en 4).

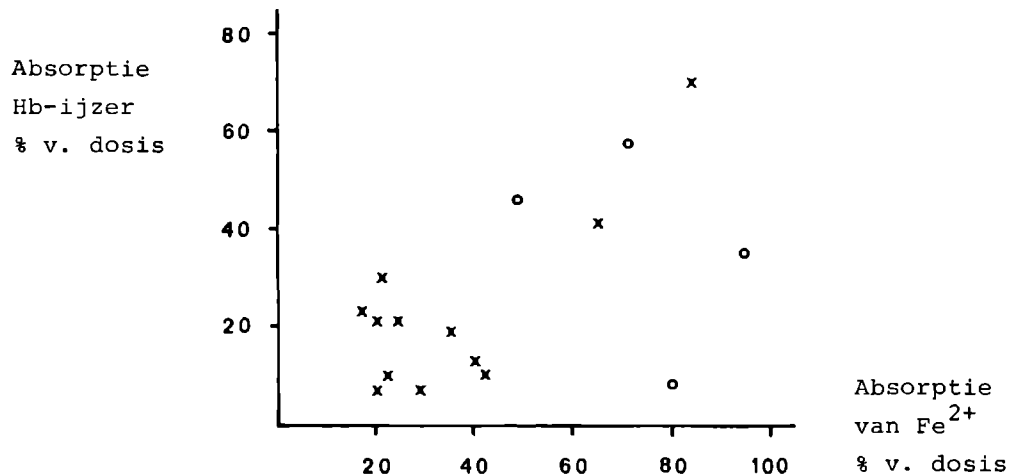
TABEL 24.

Spearman correlatiecoëfficiënten tussen de absorptie van hemoglobine-ijzer en de absorptie van tweewaardig ijzer.

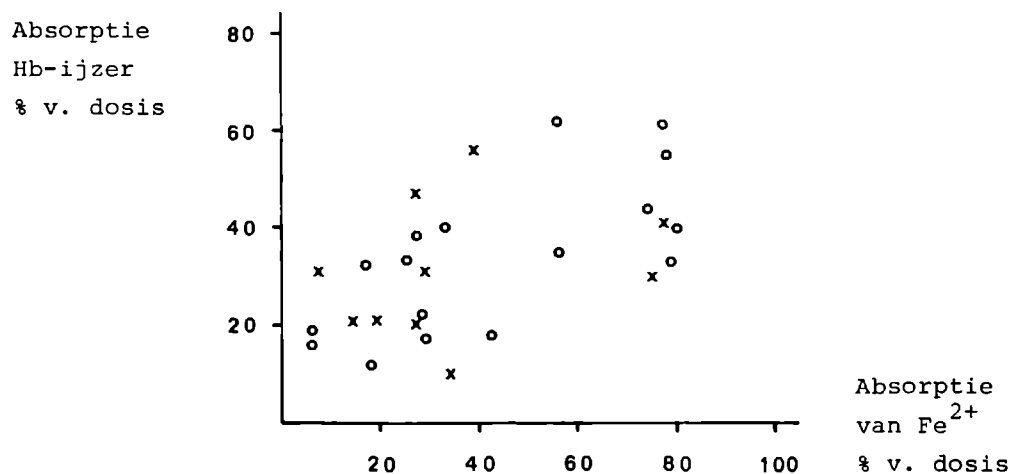
	Mannen		Vrouwen		Mannen en Vrouwen	
	(n)	r	(n)	r	(n)	r
Controlegroep	(12)	0,22	(4)	-	(16)	0,42
Achyliegroep	(10)	0,27	(17)	0,68**	(27)	0,55**

Zo was noch bij de mannen in de controlegroep, noch bij de mannen in de achyliegroep een significante correlatie aantoonbaar tussen de absorptie van ijzer uit de beide proefdoses (tabel 24). Dit is behalve door het kleine aantal onderzochte proefpersonen mogelijk mede te wijten aan het feit dat er zo weinig mannen met een hoge absorptie van tweewaardig ijzer ook zijn nagezien op de absorptie van hemoglobine-ijzer (figuur 3 en 4).

In de controlegroep zijn slechts 4 vrouwen met beide proefdoses onderzocht. Daarbij is dan nog een twijfelachtige waarneming betreffende een vrouw die bij een absorptie van tweewaardig ijzer van 80% uit de proefdosis met hemoglobine-ijzer slechts 8%



Figuur 3. Verband tussen de absorpties uit de proefdoses met tweewaardig ijzer en met hemoglobine-ijzer bij 16 controlepersonen. Betekenis der symbolen: x, mannen; o, vrouwen.



Figuur 4. Verband tussen de absorpties uit de proefdoses met tweewaardig ijzer en met hemoglobine-ijzer bij 27 personen met een achylie. Betekenis der symbolen: x, mannen; o, vrouwen.

zou hebben geabsorbeerd (figuur 3). In deze omstandigheden is een correlatieberekening weinig zinvol. Bij de vrouwen in de achyliegroep is de correlatie tussen de absorptie van ijzer uit de beide proefdoses fraai (tabel 24; figuur 4).

Worden mannen en vrouwen tezamen beschouwd, dan ziet men in de achyliegroep een duidelijk significante correlatie tussen de absorptie van hemoglobine-ijzer en de absorptie van tweewaardig ijzer. In de controlegroep is deze correlatie niet aantoonbaar. Wordt echter de dubieuze waarneming waarvan in de vorige alinea sprake was, niet in de berekening betrokken, dan wordt wel een significante correlatiecoëfficiënt gevonden van 0,56 ($0,01 < p < 0,05$).

8.4.7. Conclusies.

Uit het voorgaande kan worden geconcludeerd, dat de proefpersonen met achylie ten aanzien van de absorptie van hemoglobine-ijzer in alle geval niet in het nadeel zijn ten opzichte van de controlepersonen. Er zijn zelfs aanwijzingen dat het ontbreken van maagzuur voor de absorptie van ijzer in deze vorm zelfs van voordeel kan zijn: de mannelijke proefpersonen absorbeerden, althans voorzover bij hen geen ijzergebrek aantoonbaar was, duidelijk meer hemoglobine-ijzer dan de bij hen behorende controlegroep.

8.5. SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN VAN DE ABSORPTIEPROEVEN.

Tweewaardig ijzer in zuur milieu wordt steeds goed geabsorbeerd, ongeacht de aan- of afwezigheid van maagzuur. Onze gegevens passen binnen de opvattingen van Heinrich, waarin een absorptie van minder dan 50% van een dosis bestaande uit 10 μmol tweewaardig ijzer in zuur milieu wijst op het bestaan van een voldoende ijzerreserve, terwijl een hogere absorptie duidt op het bestaan van een (eventueel nog latent) ijzergebrek.

Proefpersonen met maagzuursecretie zijn in staat tot absorptie van ijzer, dat in onoplosbare vorm als ferrihydroxyde in neutraal milieu wordt toegediend. Personen met een achylie absorberen dit type ijzer niet. Wel kunnen personen met een achylie

driewaardig ijzer in neutraal milieu absorberen, indien het ijzer bijvoorbeeld door een hoge concentratie van sorbitol in oplossing wordt gehouden. Ten aanzien van de absorptie van hemoglobine-ijzer zijn de personen met een achylie zeker niet in het nadeel in vergelijking met de controlepersonen. Bij de mannen zonder ijzergebrek was er in geval van achylie zelfs sprake van een duidelijk voordeel.

VERGELIJKING VAN EEN GROEP LIJDERS AAN ACHYLIA GASTRICA MET EEN GROEP CONTROLEPERSONEN WAT BETREFT HEMOGLOBINEGEHALTE EN IJZERPARAMETERS.

9.1. INLEIDING.

Uit de in het vorige hoofdstuk beschreven proeven blijkt duidelijk, dat een achylie van wisselende invloed is op de absorptie van ijzer, afhankelijk van de vorm, waarin het ijzer wordt toegediend. Welke invloed een achylie heeft op de absorptie van ijzer zoals zich dit in het dagelijks voedsel bevindt, laat zich uit deze resultaten niet voorspellen. Indien echter een achylie werkelijk een belangrijke handicap zou zijn voor de absorptie van ijzer uit het in onze streken gebruikte dieet, dan zouden de ijzerreserves van personen met een achylie althans op den duur geringer moeten zijn dan de ijzervoorraden van vergelijkbare personen, die wel tot maagzuursecretie in staat zijn. Wij hebben daarom onze patiënten met een achylie wat betreft hun hemoglobinegehalte en hun ijzerparameters vergeleken met een aantal controlepersonen, die wel tot maagzuursecretie in staat mochten worden geacht. Ook hebben wij nagegaan of de bestaansduur van de achylie van invloed was op de hoogte van deze waarden.

9.2. DE PROEFPERSONEN.

9.2.1. *De proefpersonen met achylie.*

In deze groep werden alleen personen opgenomen, die reeds minstens een jaar bekend waren als lijdende aan een behandelde (eventueel latente) pernicieuze anemie. Voor deze diagnose golden de criteria, die eerder werden vermeld in paragraaf 7.1.2. Via het status archief van de afdeling werden 90 ziektegeschiedenissen gevonden, die ook bij nader inzien terecht onder de diagnose pernicieuze anemie waren geregistreerd. Van de betreffende patiënten waren er 22 overleden. Wegens woonachtigheid ver buiten de regio Nijmegen werden 4 patiënten niet opgeroepen voor na-onder-

zoek. In 3 gevallen werd afgezien van na-onderzoek wegens anatomische veranderingen aan de maag in de vorm van een partiële maagresectie (2x) of van trichobezoar (1x). Voor een vijftal patiënten moest blijkens informatie van de huisarts een na-onderzoek een te grote belasting worden geacht. Twee patiënten werden niet in het vergelijkend onderzoek betrokken omdat zij - overigens zonder indicatie - chronisch ijzerpreparaten innamen. Twee patiënten reageerden niet op herhaalde oproepen. Bij nog eens 6 patiënten was de diagnose korter dan een jaar bekend.

Bij 46 patiënten kon in de loop van ons onderzoek bloed worden afgenomen voor de bepaling van het hemoglobinegehalte, van de hematocriet en van het serumijzergehalte en de totale ijzerbindingscapaciteit. Voor zover de statussen van de overige 44 patiënten gegevens bevatten betreffende hemoglobinegehalte en/of ijzerparameters, verkregen minstens een jaar na het stellen van de diagnose, werden deze gegevens door ons bij het vergelijkend onderzoek gebruikt, althans voor zover ze niet waren verzameld in een periode van een kennelijk ernstig ziek zijn, dat de ijzerstofwisseling beïnvloed zou kunnen hebben. Betreffende hemoglobinegehalte en hematocriet werden aldus cijfers verkregen bij in totaal 71 patiënten. Bij 59 van hen zijn ook de waarden voor serumijzergehalte en totale ijzerbindingscapaciteit bekend.

In de verdere tekst worden deze proefpersonen met een achylie steeds naar het gebruikte selectie-criterium aangeduid als patiënten met een pernicieuze anemie. In de tabellen worden de aldus verzamelde proefpersonen kortheidshalve aangeduid als "achyliegroep".

9.2.2. De proefpersonen, die tot maagzuursecretie in staat waren.

Als controlepersonen, met wie de achylie-patiënten werden vergeleken, fungeerden op de eerste plaats de normale proefpersonen, die ook betrokken waren bij het onderzoek naar de absorptie van ijzer (paragraaf 7.2.3.). De proefpersonen, die voor het absorptie-onderzoek waren geselecteerd wegens hun ijzergebrek, werden hier uiteraard buiten beschouwing gelaten. De overige controlepersonen werden op dezelfde wijze geselecteerd: allen waren ouder dan 40 jaar, en onder behandeling wegens aandoeningen waar-

van verondersteld mag worden dat zij geen invloed hebben op de erythropoiese of op de ijzerstofwisseling. Een deel van deze controlepersonen is tevens betrokken geweest bij het onderzoek naar de frequentie van achylia gastrica (paragraaf 7.2.2.2.).

In totaal werden in deze groep 102 personen opgenomen, bij wie het hemoglobinegehalte, de hematocriet en de ijzerparameters zijn bepaald. Bij 44 van hen is het vermogen tot maagzuurproductie middels maaghevelen bevestigd. Bij nog eens 13 personen is een achylie wegens een positieve azuur-A test onwaarschijnlijk te achten. Op grond van de overwegingen, vermeld in paragraaf 7.2.2., menen wij dat het verantwoord is om te stellen, dat de frequentie van een onvermogen tot maagzuurvorming in de aldus geformeerde controlegroep verwaarloosbaar klein is.

9.3. METHODEN VAN VERGELIJKING.

Van de onderzochte grootheden werden voor mannen en vrouwen afzonderlijk het gemiddelde en de standaarddeviatie berekend in de beide groepen proefpersonen. Daarna werden de vier subgroepen wat betreft de onderzochte grootheden paarsgewijze vergeleken en wel in de volgende opstellingen: de mannelijke controlepersonen met de vrouwelijke controlepersonen, de mannelijke patiënten met pernicieuze anemie met de vrouwelijke patiënten met pernicieuze anemie, de mannelijke controlepersonen met de mannelijke patiënten met pernicieuze anemie en de vrouwelijke controlepersonen met de vrouwelijke patiënten met pernicieuze anemie. De verschillen tussen de diverse groepen werden onderzocht met de Wilcoxon-toets voor twee steekproeven.

9.4. RESULTATEN.

9.4.1. *Inleiding.*

9.4.1.1. Relatie tussen de onderzochte grootheden en het geslacht van de proefpersonen.

Op de eerste plaats werd nagegaan of het geoorloofd was de proefpersonen van de controlegroep en de proefpersonen met per-

nicieuze anemie betreffende de onderzochte grootheden met elkaar te vergelijken, zonder nader onderscheid te maken naar het geslacht van de proefpersonen. Hiertoe werden de mannen en de vrouwen binnen de controlegroep en binnen de groep patiënten met pernicieuze anemie betreffende hun hemoglobinegehalte en ijzerparameters met elkaar vergeleken. Zoals blijkt uit de tabellen 26 tot en met 31 waren er ten aanzien van deze waarden binnen de twee groepen vaak duidelijke verschillen tussen de mannen en de vrouwen; het meest is dit nog het geval binnen de groep patiënten met pernicieuze anemie. Hieruit volgt, dat uit de groep controlepersonen en de groep patiënten met pernicieuze anemie alleen personen van hetzelfde geslacht met elkaar mogen worden vergeleken.

9.4.1.2. Relatie tussen de onderzochte grootheden en de leeftijd van de proefpersonen.

Om na te gaan of bij de uit te voeren vergelijkingen behalve met het geslacht ook nog rekening moest worden gehouden met de leeftijd, werd voor elk der hematologische bepalingen getoetst of er een significant verband bestond met de leeftijd (rangcorrelatietoets van Spearman). Dit was te meer van belang omdat de groep mannelijke controlepersonen qua leeftijdsverdeling significant jonger was dan de groep mannelijke patiënten met pernicieuze anemie (tabel 25). De resultaten waren niet van dien aard, dat verdere onderverdeling van de groepen proefpersonen op grond van de leeftijd noodzakelijk moest worden geacht. Slechts voor de mannen uit de controlegroep werd een significante negatieve correlatie gevonden voor de leeftijd enerzijds en hemoglobinegehalte en hematocriet anderzijds (correlatiecoëfficiënt resp. $-0,43$ en $-0,42$, p voor beide correlaties $< 0,01$). Bij de interpretatie van de vergelijking van de twee groepen mannelijke proefpersonen op deze punten zal met deze leeftijdsrelaties rekening moeten worden gehouden.

TABEL 25.

Leeftijdsverdeling in de groepen proefpersonen, die wat betreft hemoglobinegehalte, hematocriet en ijzerparameters met elkaar zijn vergeleken.

	Controlegroep				Achyliegroep		
	leeftijd (jaren)				leeftijd (jaren)		
	(n)	m	sd		(n)	m	sd
Mannen	(54)	62	10	$p = 0,02^*$	(32)	68	13
		$p = 0,05^*$				$p = 0,23$	
Vrouwen	(48)	66	10	$p = 0,50$	(39)	64	14

9.4.2. Beschrijving van de vergelijkingsresultaten.

9.4.2.1. Vergelijking ter. aanzien van het hemoglobinegehalte.

Tabel 26 toont de resultaten van de vergelijking van de groep patiënten met pernicieuze anemie met de groep controlepersonen ten aanzien van het hemoglobinegehalte. Zowel de mannen als de vrouwen met pernicieuze anemie hadden gemiddeld een iets lager hemoglobinegehalte dan de mannelijke en vrouwelijke controlepersonen. Statistisch was dit verschil bij de vrouwen niet significant. Wel was er een aanwijzing dat het verschil tussen de beide groepen mannelijke proefpersonen ten aanzien van hun hemoglobinegehalte reëel zou kunnen zijn. Hierop komen wij later terug.

TABEL 26.

Vergelijking van het hemoglobinegehalte van de beide groepen proefpersonen.

	Controlegroep				Achyliegroep		
	Hb (mmol/l)				Hb (mmol/l)		
	(n)	m	sd		(n)	m	sd
Mannen	(54)	9,8	0,8	$p = 0,06^{(*)}$	(32)	9,5	0,8
		$p < 0,01^{**}$				$p < 0,01^{**}$	
Vrouwen	(47)	8,9	0,7	$p = 0,23$	(39)	8,7	0,8

9.4.2.2. Vergelijking ten aanzien van de hematocriet.

Tabel 27 toont de resultaten van de vergelijking van de groep patiënten met pernicieuze anemie met de groep controlepersonen ten aanzien van de hematocriet. Noch de mannelijke noch de vrouwelijke groepen proefpersonen waren in dit opzicht aantoonbaar verschillend van elkaar.

9.4.2.3. Vergelijking ten aanzien van het serumijzergehalte.

Ook wat betreft het serumijzergehalte waren er geen aantoonbare verschillen tussen de mannelijke resp. vrouwelijke controlepersonen en de mannelijke resp. vrouwelijke patiënten met pernicieuze anemie (tabel 28).

TABEL 27.

Vergelijking van de hematocriet van de beide groepen proefpersonen.

	Controlegroep				Achyliegroep			
	hematocriet				hematocriet			
	(n)	m	sd		(n)	m	sd	
Mannen	(54)	0,47	0,03	$p = 0,27$	(32)	0,46	0,04	
		$p < 0,01^{**}$				$p < 0,01^{**}$		
Vrouwen	(47)	0,43	0,03	$p = 0,25$	(39)	0,42	0,03	

TABEL 28.

Vergelijking van het serumijzergehalte van de beide groepen proefpersonen.

	Controlegroep				Achyliegroep		
	SY (μmol/l)				SY (μmol/l)		
	(n)	m	sd		(n)	m	sd
Mannen	(54)	17,0	4,6	p = 0,84	(23)	17,0	3,8
		p = 0,31				p = 0,16	
Vrouwen	(48)	16,4	5,2	p = 0,34	(36)	15,6	5,3

9.4.2.4. Vergelijking ten aanzien van de totale ijzerbindingscapaciteit.

Uit tabel 29 is af te lezen, dat er een aanwijzing werd gevonden voor een wat hoger zijn van de totale ijzerbindingscapaciteit in de groep vrouwelijke patiënten met pernicieuze anemie ten opzichte van de totale ijzerbindingscapaciteit in de groep vrouwelijke controlepersonen. Bij de mannelijke proefpersonen was er daarentegen een aanwijzing voor een wat hoger zijn van de totale ijzerbindingscapaciteit in de controlegroep.

TABEL 29.

Vergelijking van de totale ijzerbindingscapaciteit van de beide groepen proefpersonen.

	Controlegroep				Achyliegroep		
	TYBC ($\mu\text{mol/l}$)				TYBC ($\mu\text{mol/l}$)		
	(n)	m	sd		(n)	m	sd
Mannen	(54)	66	9	$p = 0,08^{(*)}$	(23)	62	8
		$p = 0,85$				$p < 0,01^{**}$	
Vrouwen	(48)	66	11	$p = 0,10^{(*)}$	(36)	69	9

9.4.2.5. Vergelijking ten aanzien van de latente ijzerbindingscapaciteit.

De bevindingen hier (tabel 30) liepen in grote trekken parallel aan de resultaten ten aanzien van de totale ijzerbindings-

capaciteit. Tegen een zwakke aanwijzing voor een wat hoger zijn van de latente ijzerbindingscapaciteit onder de vrouwelijke proefproefpersonen met een pernicieuze anemie ten opzichte van hun controles valt bij de mannelijke proefpersonen met een pernicieuze anemie de latente ijzerbindingscapaciteit significant lager uit dan bij de mannelijke controlepersonen.

TABEL 30.

Vergelijking van de latente ijzerbindingscapaciteit van de beide groepen proefpersonen.

	Controlegroep				Achyliegroep		
	LYBC ($\mu\text{mol/l}$)				LYBC ($\mu\text{mol/l}$)		
	(n)	m	sd		(n)	m	sd
Mannen	(54)	49	8	$p = 0,04^*$	(23)	45	7
		$p = 0,79$				$p < 0,01^{**}$	
Vrouwen	(48)	50	12	$p = 0,09^{(*)}$	(36)	54	10

9.4.2.6. Vergelijking ten aanzien van het transferrinesaturatiepercentage.

Op dit punt waren er geen aantoonbare verschillen tussen de mannelijke resp. vrouwelijke controlepersonen en de mannelijke resp. vrouwelijke patiënten met pernicieuze anemie (tabel 31).

TABEL 31

Vergelijking van het transferrinesaturatiepercentage van de beide groepen proefpersonen.

	Controlegroep				Achyliegroep		
	transf. sat. perc.				transf. sat. perc.		
	(n)	m	sd		(n)	m	sd
Mannen	(54)	26	6	$p = 0,25$	(23)	27	6
		$p = 0,56$				$p < 0,01^{**}$	
Vrouwen	(48)	25	9	$p = 0,11$	(36)	23	8

9.4.3. *Samenhang tussen de bestaansduur van de pernicieuze anemie en de waarden van hemoglobinegehalte en ijzerparameters.*

Gemiddeld bedroeg de bestaansduur van de pernicieuze anemie, - en daarmee de minimale bestaansduur van de achylie, - bij de mannelijke patiënten ruim 7, en bij de vrouwelijke bijna 8 jaar. Over de spreiding, die daarbij bestond, geeft tabel 32 een indruk.

Bij de mannen was de minimale bestaansduur van de achylie in de helft der gevallen 6 jaar of langer, hetgeen bij de vrouwen in 40 procent der gevallen voorkwam. Hoewel bij een groot deel van de patiënten dus voldoende tijd was verstreken voor het ontstaan van een ijzertekort als gevolg van een eventueel gestoorde absorptie, waren de Spearman correlatiecoëfficiënten tussen de bestaansduur van de pernicieuze anemie enerzijds, en hemoglobinegehalte, hematocriet en ijzerparameters anderzijds bij de hier beschouwde patiëntengroepen laag en zonder statistische betekenis (tabel 33, p steeds $> 0,10$).

TABEL 32.

Spreading in de bestaansduur van de pernicieuze anemie.

Bestaansduur van de pernicieuze anemie	Bij de patiënten bij wie alleen Hb en Ht bekend zijn		Bij de patiënten bij wie ook de ijzerpara- meters bekend zijn	
	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen
jaren	n	n	n	n
1 - 5	16	23	11	21
6 - 10	8	5	5	5
11 - 15	6	5	4	5
> 15	2	6	3	5

TABEL 33.

Spearman correlatiecoëfficiënten tussen enerzijds de bestaansduur van de pernicieuze anemie en anderzijds het hemoglobinegehalte, de hematocriet en de waarden voor de ijzerparameters.

	Hb	Ht	SY	TYBC	LYBC	transf. sat. perc.
Bestaansduur van de perni- cieuze anemie						
mannen	-0,13	-0,06	-0,18	-0,04	-0,01	-0,16
(n)	(32)	(32)	(23)	(23)	(23)	(23)
vrouwen	0,01	0,11	0,01	0,03	0,07	-0,06
(n)	(39)	(39)	(36)	(36)	(36)	(36)

9.5. BESPREKING EN CONCLUSIES.

Indien het ontbreken van maagzuur een werkelijk belangrijke handicap zou vormen voor de absorptie van ijzer, zoals dit in het in Nederland gebruikelijke voedsel voorkomt, dan zou een achylie op den duur moeten leiden tot een ijzertekort. Dit zou zich moeten uiten in een verlaging van het hemoglobinegehalte en van de hematocriet, en vooral in een verlaging van het serumijzergehalte en een verhoging van de totale ijzerbindingscapaciteit bij patiënten met een (behandelde) pernicieuze anemie, bij wie immers steeds een achylie bestaat.

Dergelijke veranderingen ten opzichte van een groep controlepersonen hebben wij bij onze pernicieuze anemie-patiënten niet op eenduidige manier kunnen waarnemen. Wel was er een zwakke aanduiding, dat onder de mannen met een pernicieuze anemie het hemoglobinegehalte iets lager was. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat de mannelijke controlepersonen wat jonger waren dan de mannen met pernicieuze anemie, terwijl er juist in de mannelijke controlegroep een zwakke, maar significante negatieve correlatie bestond tussen de leeftijd en het hemoglobinegehalte.

Qua serumijzergehalte verschilden de patiënten met pernicieuze anemie niet van de controlepersonen. Bij de vrouwelijke patiënten was er echter een zwakke aanwijzing voor een wat grotere totale ijzerbindingscapaciteit dan bij de vrouwelijke controlepersonen. Voor de latente ijzerbindingscapaciteit werd, zoals te verwachten, dezelfde tendens gezien. Dat de misschien wat te hoge totale en latente ijzerbindingscapaciteit van de vrouwen met pernicieuze anemie niet zonder meer in verband mag worden gebracht met de achylie van deze proefpersonen, blijkt naar ons gevoel uit het feit, dat bij de mannelijke pernicieuze anemie-patiënten een aanwijzing bestond voor een verlaging van de totale ijzerbindingscapaciteit. Het transferrinesaturatiepercentage gaf bij de met elkaar vergeleken groepen proefpersonen geen aantoonbaar verschil te zien.

Samenvattend menen wij dat in de resultaten van de vergelijking wat betreft hemoglobinegehalte, hematocriet en ijzerparameters geen steun kan worden gevonden voor de veronderstelling, dat

onder lijders aan achylie een grotere neiging tot het ontwikkelen van een ijzergebrek bestaat dan onder personen die wel tot maagzuurvorming in staat zijn. Het niet-aantoonbaar zijn van deze neiging zou overigens nog kunnen samenhangen met het feit, dat vele lijders aan pernicieuze anemie in de periode vóór en in aansluiting aan het stellen van deze diagnose behandeld zijn met ijzerpreparaten. Indien de absorptie van het ijzer uit het dagelijks dieet door de achylie werkelijk belangrijk zou worden gestoord, dan zou het effect van de ijzersupplerende therapie in de periode rond de diagnosestelling in de loop der jaren verloren moeten gaan. Er blijkt echter geen aantoonbare relatie te bestaan tussen de bestaansduur van de pernicieuze anemie en het hemoglobinegehalte of de ijzerparameters. Wij moeten dan ook aannemen dat de absorptie van ijzer uit het gebruikte voedsel bij onze patiënten met achylia gastrica althans kwantitatief praktisch ongestoord verloopt en overeenkomt met die bij personen, die wel tot maagzuurproductie in staat zijn.

BESCHOUWINGEN EN CONCLUSIES.

Reeds uit de in hoofdstuk 2 gerefereerde literatuur blijkt, dat de vraag naar de invloed van een achylie op de absorptie van ijzer niet eenduidig kan worden beantwoord. Duidelijk werd, dat ijzer in andere vormen dan hemoglobine in zijn absorptie in het algemeen wel degelijk door een achylie werd belemmerd. Dat dit implicaties moet hebben voor de absorptie van het ijzer in het voedsel, is dan ook wel te verwachten. In het voedsel is het ijzer immers in twee vormen aanwezig, en wel als niet-haem-ijzer en als haem-ijzer. Deze twee verschijningsvormen fungeren waarschijnlijk als afzonderlijke "pools", van waaruit het voedselijzer wordt geabsorbeerd (Hallberg en Björn-Rasmussen, 1972). De invloed van een achylie op de absorptie van voedselijzer zal verschillend kunnen zijn, al naar gelang de "pool" waartoe dit ijzer behoort. Dat hier inderdaad sprake is van een gecompliceerde situatie, tonen ook de resultaten van onze absorptieproeven.

In bepaalde omstandigheden, zoals die gerealiseerd waren in onze proefdrank met tweewaardig ijzer, bleek er bij de patiënten met een achylie eenzelfde correlatie te bestaan tussen de absorptie van het ijzer en de onderzochte parameters voor de ijzervoorraad als bij de proefpersonen die wel tot maagzuursecretie in staat waren. Dit hoeft natuurlijk geen verwondering te wekken omdat het ijzer werd toegediend in zuur milieu bij een pH van 2 à 3, zodat de achylie als het ware werd opgeheven. Toch lijkt ons de waarneming van belang. Zij vormt immers de bevestiging van het vermoeden, dat de absorptie van tweewaardig ijzer in een zuur milieu bij personen met een achylie evenzeer gebruikt kan worden als maat voor de ijzervoorraad als bij normale proefpersonen.

Onze patiënten met een achylie bleken niet in staat tot absorptie van driewaardig ijzer in neutraal milieu; de controlepersonen absorbeerden deze ijzervorm wel. Een verklaring voor dit fenomeen kan men vinden in de fysisch-chemische toestand, waarin het ijzer in deze proefdosis verkeerde. Conrad en Schade (1968) en Conrad (1970) geven een duidelijke illustratie van de invloed van de zuurgraad op de oplosbaarheid van verschillende ijzerverbin-

dingen. Bij een lage pH is ferrichloride goed oplosbaar. Bij neutraliseren van de oplossing slaat het echter neer als praktisch onoplosbaar ferrihydroxyde. Proefpersonen met een intacte maagzuursecretie kunnen dit ferrihydroxyde weer oplossen, zodat het ijzer weer ter beschikking komt voor absorptie. Patiënten met een achylie zullen echter het neergeslagen ferrihydroxyde ongeabsorbeerd het darmkanaal laten passeren. Omdat het niet-haem-ijzer in het voedsel voornamelijk aanwezig zou zijn in driewaardige vorm (den Hartog, 1973) is men geneigd om uit de zojuist beschreven feiten de conclusie te trekken dat in geval van achylie de absorptie van voedselijzer belangrijk gestoord moet zijn, althans voor zover het gaat om het niet-haem-ijzer. Op voorhand moet men immers wel aannemen, dat de pH in de maag invloed heeft op de oplossingsgraad van het voedselijzer. Inderdaad bleek het in vitro (Jacobs en Greenman, 1969) en in vivo (Jacobs en Miles, 1969) mogelijk, om door zure digestie van een maaltijd 20 tot 40% van het erin aanwezige ijzer tot oplossing te brengen. Bovendien moet men zich voorstellen, dat dit eenmaal opgeloste ijzer verbanden kan aangaan met allerlei stoffen die voorkomen in het voedsel, waardoor het ijzer in oplosbare samenhangen voor absorptie ter beschikking blijft, ook als het milieu in duodenum en proximaal jejunum is geneutraliseerd. Voorbeelden van stoffen, waarmee ijzer dergelijke verbindingen kan aangaan, zijn fructose, sorbitol en mannitol (Davis en Deller, 1966), histidine (Jacobs en Miles, 1969^a), ascorbinezuur (Conrad en Schade, 1968), en ook andere anionen zoals b.v. citraat en gluconaat (Jacobs en Miles, 1969^a). De bevorderende invloed, die anionen als lactaat en pyruvaat (Pollack e.a., 1964) en ook vele aminozuren (Kroe e.a., 1963) hebben op de absorptie van ijzer, berusten wellicht ook op dit principe. De werkzaamheid van deze stoffen hebben wij wat betreft het sorbitol kunnen bevestigen middels onze absorptieproeven met ferrisorbitol bij patiënten met een achylie. In fysiologische omstandigheden kunnen dergelijke stoffen in geval van achylie dit effect niet sorteren, daar het niet-haem-ijzer bij gebrek aan een zuur milieu onvoldoende tot oplossing komt (Schade e.a., 1968; Jacobs en Greenman, 1969).

Op deze wijze beschouwd kan het maagzuur zijn invloed op de absorptie van voedselijzer tot ver voorbij de pylorus uitstrek-

ken. Toch mag de invloed van het maagzuur op de absorptie van het niet-haem-ijzer uit het voedsel niet worden overschat. Behalve stoffen, die precipitatie van het ijzer in neutraal milieu voorkómen, zijn er in het voedsel ook allerlei stoffen, die met ijzer verbindingen vormen, die praktisch onoplosbaar zijn, zoals fosfaat, carbonaat, oxalaat en fytaat. In overeenstemming hiermee is, dat de absorptie van ijzerzouten ook bij proefpersonen met een intacte maagzuursecretie sterk afneemt, indien gelijktijdig met de proefdosis een maaltijd wordt toegediend. Ook proefpersonen met een normale maagzuursecretie absorberen weinig ijzer uit een dieet, indien dit voornamelijk van plantaardige samenstelling is (Layrisse e.a., 1974).

De absorptie van hemoglobine-ijzer bleek bij onze proefpersonen door een achylie niet gehinderd te worden. Ook in de literatuur worden op een enkele uitzondering na (Waxman e.a., 1968) geen meldingen gemaakt van een nadelige invloed van een achylie op de absorptie van hemoglobine-ijzer. Algemeen is men de mening toegedaan, dat de absorptie van haem-ijzer niet door het maagzuur wordt beïnvloed (Jacobs, 1970). Hoewel geen der auteurs dit expliciet stelt, zou men misschien uit de literatuur al mogen concluderen, dat in geval van achylie de absorptie van hemoglobine-ijzer mogelijk beter verloopt dan in geval van aanwezigheid van maagzuur. Uit een proefdosis van 5 mg hemoglobine-ijzer wordt in geval van afwezigheid van zuur in de maag steeds een hoger absorptieniveau genoteerd, dan wanneer wel zuur in de maag aanwezig is (Biggs e.a., 1961; Jacobs e.a., 1964). Heinrich (1970) vond uit een dosis van 5 mg hemoglobine-ijzer in geval van achylie zelfs een tweemaal zo hoge absorptie als bij normale proefpersonen. Dit verschil was ook statistisch duidelijk significant. Ook de waarnemingen van Turnbull e.a. (1962) en van Charlton e.a. (1964), die van het stimuleren van de maagzuursecretie bij normale proefpersonen eerder een nadelige dan een voordelige invloed zagen op de absorptie van hemoglobine-ijzer, passen in dit kader.

Ook bij onze proefpersonen verliep de absorptie van dit type voedsel-ijzer in geval van achylie beter dan in geval van normale maagzuursecretie, althans zolang er bij de proefpersonen geen sprake was van een ijzergebrek. Bij ijzergebrek ging het

voordeel dat de patiënten met achylie wat betreft de absorptie van hemoglobine-ijzer genoten boven de controlepersonen, verloren, overigens zonder in een nadeel om te slaan. Een verklaring voor dit voordeel van de achylie-patiënt betreffende de absorptie van hemoglobine-ijzer moet o.i. wederom worden gezocht in de invloed die de pH heeft op de oplosbaarheid van deze ijzervorm. Bij neutrale pH blijkt hemoglobine-ijzer duidelijk beter oplosbaar dan in een zuur milieu (paragraaf 6.3.3.1.). Ook haem, in welke vorm het hemoglobine-ijzer door de epitheelcel uit het darmlumen wordt opgenomen, is in neutraal milieu veel beter oplosbaar dan bij lage pH (Turnbull e.a., 1962; Conrad, 1970).

Onduidelijk is waarom dit voordeel in geval van achylie voor de absorptie van hemoglobine-ijzer bij onze proefpersonen alleen aantoonbaar is voor de mannen; onduidelijk is ook, waarom het in geval van ijzergebrek verdwijnt. Opgemerkt moet hier worden dat Heinrich (1970) het onderhavige voordeel alleen kon vinden op een dosisniveau van 5 mg, en niet op een dosisniveau van 0,56 mg hemoglobine-ijzer. Op een dosisniveau van 5 mg hemoglobine-ijzer zijn door hem geen patiënten met achylie nagezien, die tevens een ijzergebrek hadden.

Het vaststellen van het op zijn minst ongestoorde en soms zelfs gunstigere verloop van de absorptie van hemoglobine-ijzer bij achylie lijkt ons van grote betekenis. Er zijn immers aanwijzingen dat het haem-ijzer in het voedsel in belangrijk hogere mate voor absorptie ter beschikking staat dan het niet-haem-ijzer. Zo wordt de absorptie van hemoglobine-ijzer niet geremd door een gelijktijdig gegeven maaltijd. Stoffen als fytagen, die de absorptie van niet-haem-ijzer sterk belemmeren, hebben op de absorptie van hemoglobine-ijzer geen invloed (Turnbull e.a., 1962). In streken, waar het dieet voornamelijk plantaardig is, is ijzergebrek veel frequenter dan in landen waar vlees een belangrijke plaats in de voeding inneemt (Conrad, 1970), al zijn er ook aanwijzingen dat een vegetarisch dieet beslist niet steeds tot ijzergebrek leidt (Armstrong e.a., 1974). Toch is misschien een hoog haem-ijzer-gehalte van het dieet een verklaring voor de waarneming, dat er bij onze groep patiënten met een pernicioze anemie geen aanwijzingen waren voor een belangrijk verhoogde frequentie van ijzergebrek. De absorptie van het haem-ijzer wordt

door de achylie immers eerder bevorderd en in alle geval niet gestoord, terwijl ook bij personen met een normale maagzuursecretie de absorptie van niet-haem-ijzer uit het voedsel vaak van minder grote betekenis is. Misschien zijn dieet-verschillen ook de oorzaak van de discrepantie tussen onze gegevens en die van Gibson e.a. (1963), die bij Schotse patiënten met een pernicieuze anemie een hoge frequentie van ijzergebrek vonden. Geheel bevredigend kunnen deze overwegingen echter niet zijn. Op de eerste plaats ontbreken er gegevens over de aard van het ijzer in het door onze proefpersonen gebruikte dieet. Bovendien lijkt het erop, dat de absorptie van ijzer uit de beide "pools" niet onafhankelijk van elkaar verloopt. Althans bij normalen wordt de absorptie van niet-haem-ijzer uit het voedsel door de aanwezigheid van vlees of vis in de maaltijd duidelijk bevorderd (Layrisse e.a., 1974).

Hoe dit ook zij, de gegevens betreffende hemoglobinegehalte en ijzerparameters bij onze patiënten met pernicieuze anemie geven weinig aanknopingspunten voor de veronderstelling dat de absorptie van ijzer, zoals dit in het Nederlandse dieet voorkomt, in geval van achylie zo ernstig gestoord is dat daardoor frequent ijzer tekorten zouden ontstaan. Naar onze mening mag althans in de Nederlandse verhoudingen een achylie niet worden beschouwd als een voldoende verklaring voor een ijzergebrek. In geval van een ijzergebrek bij een patiënt met een achylie behoort hetzelfde onderzoek naar de oorzaak hiervan plaats te hebben als in geval van een ijzertekort bij een patiënt, die wel maagzuur kan maken. Ook is de achylie geen rechtvaardiging voor de hier en daar bestaande gewoonte om een nieuwe patiënt met pernicieuze anemie behalve met vitamine B₁₂ ook met ijzerpreparaten te behandelen.

Onze interpretaties van de resultaten der ijzerabsorptieproeven bij personen met maagzuur en bij patiënten met een achylie hebben zich steeds toegespitst op het al of niet aanwezig zijn van zuur in de maag. Intussen zijn er vele publicaties over andere factoren dan zoutzuur in het normale maagsap, waarvan een invloed op de absorptie van ijzer is gepostuleerd. In dit verband wordt steeds het werk geciteerd van Koepke en Stewart (1964). Zij vonden, dat het maagsap van honden met ijzergebrek een bevorderende invloed had op de absorptie van ijzer bij gezonde honden. In het

menselijk maagsap is een dergelijke factor nooit aangetoond. Bij de hond is het bestaan ervan in twijfel getrokken (Mignon e.a., 1965). Davis, Luke en Deller (1966, 1967) beschreven in het maagsap een ijzerbindende stof, het gastroferrine, dat door Multani e.a. (1970) werd gedefiniëerd als een glycoproteïne met een eiwitgehalte van ongeveer 15%. Bij personen met een hemochromatose (Davis e.a., 1966) of met een ijzergebrek (Luke e.a., 1967) werd in het maagsap een lagere concentratie van deze stof gevonden dan bij normalen. Aan het gastroferrine werd dan ook een regulerende rol bij de ijzerabsorptie toegeschreven. Ook andere auteurs hebben in het menselijk maagsap ijzerbindende componenten met een hoog moleculair gewicht gevonden, die bestonden uit mucopolysacchariden en mucoproteïnen (Jacobs en Miles, 1969^b; Bella en Kim, 1973). Onder deze componenten bevond zich ook intrinsic factor (Bella en Kim, 1973). Een verschil in concentratie van deze stoffen in het maagsap van enerzijds normale personen en anderzijds personen met ijzergebrek of hemochromatose zoals die voor het gastroferrine waren beschreven, kon echter niet worden bevestigd (Wynter en Williams, 1968; Smith, 1968; Jacobs en Miles, 1969^b; Powell en Wilson, 1970).

Het is niet uit te sluiten, dat de zojuist beschreven factoren in de maaginhoud van de achylie-patiënt in andere concentraties en hoeveelheden aanwezig zijn dan in normaal maagsap. De vraag doet zich dus voor in hoeverre deze stoffen werkelijk een rol spelen bij de ijzerabsorptie. Er zijn waarnemingen bij dieren en aan geïsoleerde rattedarmsegmenten, dat menselijk maagsap behalve zoutzuur inderdaad nog andere stoffen bevat, die van invloed zijn op de absorptie van ijzerzouten (Murray en Stein, 1968; Cocking en Duthie, 1973). Bij mensen vielen dergelijke experimenten echter negatief uit (Jacobs e.a., 1967; Jacobs e.a., 1968). Voorlopig is er dus weinig steun voor de opvatting dat in de menselijke fysiologie naast zoutzuur nog andere factoren in het maagsap een belangrijke rol spelen bij de absorptie van ijzer. Wij menen daarom, dat de verschillen die wij bij onze twee groepen proefpersonen betreffende de absorptie van ijzer uit de diverse proefdoses vonden, inderdaad moeten worden teruggevoerd op de aanwezigheid of afwezigheid van zoutzuur in het maagsap. Enige voorzichtigheid in dit opzicht blijft echter geboden: Jacobs en Owen (1969) vonden

dat incubatie van een proefmaaltijd met geneutraliseerd maagsap de absorptie van ijzer uit deze proefmaaltijd bij proefpersonen met een achylie duidelijk deed toenemen. Een vergelijkbare waarneming, zij het op kleinere schaal, was bij normale proefpersonen in 1968 reeds gedaan door Turnberg. Herhaling van deze proeven is gewenst, wil op dit punt meer klaarheid ontstaan.

SAMENVATTING.

De mening, dat het ontbreken van maagzuursecretie een handicap betekent voor de absorptie van ijzer, is algemeen verbreid. Ook in de moderne handboeken over inwendige geneeskunde vindt men deze opvatting in verschillende modificaties terug. In contrast daarmee was onze indruk, dat onze patiënten met pernicieuze anemie, die dus met zekerheid en vaak al geruime tijd aan een achylie lijden, niet méér tot ijzergebrek neigen dan personen die wel tot maagzuursecretie in staat zijn. Daarom werd een onderzoek ingesteld naar de invloed, die het al of niet aanwezig zijn van maagzuur heeft op de absorptie van ijzer. Daarnaast hebben wij getracht na te gaan of een achylie op den duur werkelijk zou leiden tot een ijzergebrek.

In de literatuur zijn aanwijzingen te vinden, dat de invloed van het maagzuur op de absorptie van ijzer afhankelijk is van de vorm waarin het ijzer wordt toegediend. Op de absorptie van ijzerzouten zou het ontbreken van maagzuur een ongunstige invloed kunnen hebben, vooral wanneer het driewaardige zouten betreft. Worden de zouten echter in een zure oplossing toegediend, dan blijft de nadelige invloed van een achylie op de absorptie ervan beperkt. Bij aanwezigheid van stoffen in de oplossing, die het ijzerion tegen neerslag bij neutrale pH kunnen beschermen, blijft absorptie van dit ijzer mogelijk, ook in geval van achylie. Experimenten, waarbij een speurdosis van een radioactief ijzerzout aan een maaltijd werd toegevoegd, wijzen erop dat de absorptie van het voedselijzer voorzover zich dit niet in de haem-vorm bevindt, bij achylie gestoord is. De absorptie van hemoglobine-ijzer daarentegen verloopt in geval van achylie ongestoord.

Deze feiten kunnen voor het grootste deel ongedwongen worden verklaard met de invloed die een lage zuurgraad heeft op de oplosbaarheid van ijzer in de verschillende toedieningsvormen. Zo zijn ijzerzouten in neutraal milieu nauwelijks of niet oplosbaar. Sommige stoffen echter kunnen, mits in voldoende concentratie aanwezig, een verbinding aangaan met ijzerionen, waardoor het ijzer ondanks een neutraal milieu toch in oplossing en voor ab-

sorptie ter beschikking blijft. Hemoglobine en haem zijn in neutraal milieu beter oplosbaar dan in zure omgeving.

Tegen deze achtergronden hebben wij bij een groep proefpersonen die tot maagzuursecretie in staat waren, en bij een groep proefpersonen die blijkens hun pernicieuze anemie leden aan een achylie, de absorptie van enkele ijzerverbindingen nagegaan. Het ijzer werd toegediend in proefdoses van steeds 10 μmol (= 0,56 mg) elementair ijzer. Daarbij waren er 4 toedieningsvormen: tweewaardig ijzer in zuur milieu, driewaardig ijzer in neutraal milieu, driewaardig ijzer bij een 1000-voudige concentratie van sorbitol opgelost in neutraal milieu (in deze vorm werd het ijzer alleen aan zes proefpersonen met achylie toegediend), en hemoglobine-ijzer. In al deze proefdoses was het ijzer radioactief gemerkt met ^{59}Fe . Bij de absorptiemetingen werd gebruik gemaakt van een totale lichaamsteller.

Daarbij werden de volgende resultaten gevonden. De proefdosis met tweewaardig ijzer in zuur milieu werd door personen zonder maagzuursecretie even goed geabsorbeerd als door de normale personen. Voor zover onze gegevens reikten, pasten ze goed in het concept van Heinrich, die het absorptiepercentage uit deze proefdosis beschouwt als een index voor de toestand van de ijzerreserves. Een absorptie van minder dan 50% van de proefdosis wijst daarbij op een voldoende ijzervoorraad. Een absorptie van meer dan 50% duidt op een ijzergebrek, ook al zou dit nog slechts aantoonbaar zijn door een negatief uitvallende ijzerkleuring van het beenmerg.

Personen met een achylie konden, in tegenstelling tot normale proefpersonen, driewaardig ijzer in neutraal milieu niet absorberen. Wel absorbeerden zij driewaardig ijzer in neutraal milieu indien dit door een hoge concentratie van sorbitol tegen neerslag was beschermd.

De absorptie van hemoglobine-ijzer werd door het ontbreken van maagzuur niet gestoord. Eerder was het tegendeel het geval. Met name de mannen zonder ijzergebrek absorbeerden in geval van achylie significant meer hemoglobine-ijzer dan in geval van wel aanwezige maagzuursecretie.

Tenslotte werd getracht onze patiënten met pernicieuze anemie, die dus zeker een achylie hadden en bij wie de minimale

bestaansduur daarvan bekend was, te vergelijken met een controle-groep wat betreft hemoglobinegehalte, hematocriet, serumijzer en totale ijzerbindingscapaciteit. Daarbij werden geen aanwijzingen gevonden, dat een achylie zodanig de ijzerabsorptie uit het voedsel belemmert dat daardoor een predispositie voor ijzergebrek zou ontstaan. Hoewel er dus aanwijzingen zijn dat de achylie inderdaad een handicap vormt voor de absorptie van het niet-haem-ijzer in het voedsel, is de blijkbaar minstens ongestoorde en misschien zelfs beter verlopende absorptie van haem-ijzer althans in de Nederlandse situatie in het algemeen voldoende om het ontstaan van een ijzergebrek te voorkomen. Dit feit zou erop kunnen wijzen, dat het haem-ijzer in de voeding belangrijker is voor het instandhouden van de ijzervoorraad in het lichaam dan het voedingsijzer dat zich in andere vormen bevindt; bij het ontbreken van kwantitatieve gegevens aangaande het aandeel van het haem-ijzer in de voeding van onze proefpersonen blijft deze conclusie echter speculatief. Van praktisch belang is, dat aan een ijzergebrek in geval van achylie dezelfde consequenties wat betreft de noodzaak van nader onderzoek moeten worden verbonden als aan ijzergebrek in geval van een wél aanwezige maagzuursecretie.

- ANGERVALL, L., DOTEVALL, G., en LEHMANN, K.-E. (1961): The gastric mucosa in diabetes mellitus. A functional and histopathological study. *Acta Med. Scand.*, 169: 339.
- ARAPAKIS, G., BOCK, O.A.A., WILLIAMS, D.L., en WITTS, L.J. (1963): Diabetes mellitus and pernicious anaemia. *Brit. Med. J.*, 1: 159.
- ARMSTRONG, B.K., DAVIS, R.E., NICOL, D.J., MERWIJK, A.J. van, en LARWOOD, C.J. (1974): Hematological, vitamin B₁₂, and folate studies on Seventh-day Adventist vegetarians. *Am. J. Clin. Nutr.*, 27: 712.
- BALCERZAK, S.P., JANSEN, W.N., en POLLACK, S. (1966): Mechanism of action of deferoxaminum on iron absorption. *Scand. J. Haemat.*, 3: 205.
- BELLA, A., en KIM, Y.S. (1973): Iron binding of gastric mucins. *Bioch. Biophys. Acta*, 304: 580.
- BIGGS, J.C., BANNERMAN, R.M., en CALLENDER, S.T. (1961): Iron absorption in achlorhydria. *Proc. 8th Congr. Europ. Soc. Haemat.*, I, Basel.
- BJÖRN-RASMUSSEN, E. (1973): Food iron absorption in man. IV. Validity of the extrinsic tag two-pool method for measurement of dietary non-heme iron absorption in patients with various clinical disorders. *Scand. J. Gastroent.*, 8: 645.
- BJÖRN-RASMUSSEN, E., HALLBERG, L., en WALKER, R.B. (1972): Food iron absorption in man. I. Isotopic exchange between food iron and inorganic iron salt added to food: studies on maize, wheat, and eggs. *Am. J. Clin. Nutr.*, 25: 317.
- BJÖRN-RASMUSSEN, E., HALLBERG, L., en WALKER, R.B. (1973): Food iron absorption in man. II. Isotopic exchange of iron between labeled foods and between a food and an iron salt. *Am. J. Clin. Nutr.*, 26: 1311.
- BODDY, K., en WILL, G. (1969): Iron absorption in Addisonian pernicious anaemia. *Am. J. Clin. Nutr.*, 22: 1555.
- BOCK, O.A.A., en WITTS, L.J. (1961): Tubeless gastric analysis with azure A and betazole hydrochloride. *Brit. Med. J.*, 2: 665.

- BOCK, O.A.A., RICHARDS, W.C.D., en WITTS, L.J. (1963): The relationship between acid secretion after augmented histamine stimulation and the histology of the gastric mucosa. *Gut*, 4: 112.
- BOENDER, C.A. (1969): Absorptie en retentie van ijzer bij de mens. Academisch proefschrift, Utrecht.
- BOENDER, C.A., MULDER, E., PLOEM, J.E., WAAL, J. de, en VERLOOP, M.C. (1967): Iron absorption and retention in man. *Nature*, 213: 1236.
- BOENDER, C.A., en VERLOOP, M.C. (1969): Iron absorption, iron loss and iron retention in man: studies after oral administration of a tracer dose of $^{59}\text{FeSO}_4$ and $^{131}\text{BaSO}_4$. *Brit. J. Haemat.*, 17: 45.
- BONNET, J.D., HAGEDORN, A.B., en OWEN, C.A. (1960): A quantitative method for measuring the gastrointestinal absorption of iron. *Blood*, 15: 36.
- BOTHWELL, T.H., MALLET, B., OLIVER, R., en SMITH, M.D. (1955): Inability to assess absorption of iron from plasma radioiron curves. *Brit. J. Haemat.*, 1: 352.
- BRISE, H., en HALLBERG, L. (1962): A method for comparative studies on iron absorption in man using two radioiron isotopes. *Acta Med. Scand.*, suppl. 376, 171: 7.
- BROWN, E.B. (1971): Iron deficiency anaemia. In: Cecil-Loeb Textbook of Medicine (Beeson, P.B., en McDermott, W., Eds.). Saunders, Philadelphia, Londen en Toronto, p. 1510.
- CALLENDER, S.T., RETIEF, F.P., en WITTS, L.F. (1960): The augmented histamine test with special reference to achlorhydria. *Gut*, 1: 326.
- CALLENDER, S.T., WITTS, L.J., WARNER, G.T., en OLIVER, R. (1966): The use of a simple whole-body counter for haematological investigations. *Brit. J. Haemat.*, 12: 276.
- CALLENDER, S.T., MARNEY Jr., S.R., en WARNER, G.T. (1970): Eggs and iron absorption. *Brit. J. Haemat.*, 19: 657.
- CARD, W.J., MARKS, J.N., en SIRCUS, W. (1955): Observations on achlorhydria. *J. Physiol.*, 130: 18 P.
- CARD, W.J., en MARKS, J.N. (1960): The relationship between the acid output of the stomach following "maximal" histamine stimulation and the parietal cell mass. *Clin. Sci.*, 19: 147.

- CHARLTON, R.W., JACOBS, P., SEFTEL, H., en BOTHWELL, T.H. (1964): Effect of alcohol on iron absorption. *Brit. Med. J.*, 2: 1427.
- CHODOS, R.B., ROSS, J.F., APT, L., POLLYCOVE, M., en HALKETT, J.A.E. (1957): The absorption of radioiron labeled foods and iron salts in normal and iron-deficient subjects and in idiopathic hemochromatosis. *J. Clin. Invest.*, 36: 314.
- CHRISTIANSEN, P.M. (1966): The Azur-A method as a screening test of gastric acid secretion. *Scand. J. Gastroent.*, 1: 9.
- CHRISTIANSEN, P.M. (1968): The incidence of achlorhydria and hypochlorhydria in healthy subjects and patients with gastrointestinal diseases. *Scand. J. Gastroent.*, 3: 497.
- CHRISTIANSEN, P.M., en JOHANSEN, A. (1966): Single gastric biopsy in subjects with low acid secretion after maximal histamine stimulation. *Scand. J. Gastroent.*, 1: 86.
- COCKING, J.B., en DUTHIE, H.L. (1973): The effect of human, rat and canine gastric juice on ferrous iron absorption from the jejunum. *Scand. J. Haemat.*, 8: 585.
- CONRAD, M.E. (1970): Factors affecting iron absorption. In: *Iron deficiency. Pathogenesis, clinical aspects, therapy* (Hallberg, L., Harwerth, H.-G., en Vannotti, A., Eds.). Academic Press, London en New York, p.87.
- CONRAD, M.E., en CROSBY, W.H. (1963): Intestinal mucosal mechanisms controlling iron absorption. *Blood*, 22: 406.
- CONRAD, M.E., en SCHADE, S.G. (1968): Ascorbic acid chelates in iron absorption: a role for hydrochloric acid and bile. *Gastroenterology*, 55: 35.
- COOK, J.D., BROWN, G.M., en VALBERG, L.S. (1964): The effect of achylia gastrica on iron absorption. *J. Clin. Invest.*, 43: 1185.
- COOK, J.D., LAYRISSE, M., MARTÍNEZ-TORRES, C., WALKER, R., MONSEN, E., en FINCH, C.A. (1972): Food iron absorption measured by an extrinsic tag. *J. Clin. Invest.*, 51: 805.
- DAGG, J.H., GOLDBERG, A., ANDERSON, J.R., BECK, J.S., en GRAY, K.G. (1964): Autoimmunity in iron-deficiency anaemia. *Brit. Med. J.*, 1: 1349.
- DAVIDSON, W.M.B., en MARKSON, J.L. (1955): The gastric mucosa in iron-deficiency anaemia. *Lancet*, 2: 639.

- DAVIS, P.S., en DELLER, D.J. (1966): Prediction and demonstration of iron chelating ability of sugars. *Nature*, 212: 404.
- DAVIS, P.S., LUKE, C.G., en DELLER, D.J. (1966): Reduction of gastric iron-binding protein in haemochromatosis. A previously unrecognised metabolic defect. *Lancet*, 2: 1431.
- DAVIS, P.S., LUKE, C.G., en DELLER, D.J. (1967): Gastric iron binding protein in iron chelation by gastric juice. *Nature*, 214: 1126.
- DESAI, H.G., MEHTA, B.C., BORKAR, A.V., en JEEJEEBHOY, K.N. (1968): Effect of intravenous iron therapy on gastric acid secretion in iron deficiency anaemia. *Gut*, 9: 91.
- DIFFERENTIAALDIAGNOSTISCHE CRITERIA (1972): Aflevering nr. 15. Boehringer Ingelheim B.V., Haarlem.
- FAWWAZ, R.A., WINCHELL, H.S., POLLYCOVE, M., SARGENT, T., ANGER, H., en LAWRENCE, J.H. (1966): Intestinal iron absorption studies using iron-52 and Anger Positron Camera. *J. Nucl. Med.*, 7: 569.
- FAWWAZ, R.A., WINCHELL, H.S., POLLYCOVE, M. en SARGENT, T. (1967): Hepatic iron deposition in humans. I. First-pass hepatic deposition of intestinally absorbed iron in patients with low plasma latent iron-binding capacity. *Blood*, 30: 417.
- FLENDRIG, J.A., TONGEREN, J.H.M. van, HOGEWEG, B., en VERHOEF, C.W. (1968): Aspects of iron absorption and iron retention, especially in patients with idiopathic haemochromatosis. In: *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung* (Fellinger, K., en Höfer, R., Eds.). Urban en Schwarzenberg, München, Berlijn en Wenen, p. 138.
- FORTH, W., en RUMMEL, W. (1973): Iron absorption. *Physiol. Rev.*, 53: 724.
- GANZONI, A.M. (1969): Die Therapie des Eisenmangels. *Dtsche Med. Wschr.*, 94: 1246.
- GIBSON, I.I.J.M., KELLY, A.M., en WANG, I. (1963): The iron deficiency of pernicious anaemia. *Scot. Med. J.*, 8: 357.
- GOLDBERG, A., LOCHHEAD, A.C., en DAGG, J.H. (1963): Histamine-fast achlorhydria and iron absorption. *Lancet*, 1: 848.
- GRIBNAU, F.W.J. (1974): Persoonlijke mededeling.

- HALLBERG, L., en BJÖRN-RASMUSSEN, E. (1972): Determination of iron absorption from whole diet. A new two-pool model using two radioiron isotopes given as haem and non-haem iron. Scand. J. Haemat., 9: 193.
- HARTOG, C. den (1973): In: Nieuwe voedingsleer. Het Spectrum, Utrecht en Antwerpen, p. 188.
- HEINKEL, K. (1970): In: Lehrbuch der Inneren Medizin (Gross, R., Jahn, D., en Schölmerich, P., Eds.). Schattauer Verlag, Stuttgart en New York, p. 476.
- HEINRICH, H.C. (1970): Gastric intrinsic factor and iron absorption. Lancet, 2: 1256.
- HEINRICH, H.C., GABBE, E.E., MEINEKE, B., en WHANG, D.H. (1966): Die empfindliche und präzise Bestimmung der intestinalen Eisenresorption beim Menschen durch ⁵⁹Fe-Gesamtkörperretentions-Messung in einem 4 π-Grossraum-Radioaktivitäts-Detektor. Klin. Wschr., 44: 827.
- HEINRICH, H.C., en BARTELS, H. (1967): Bestimmungsmethoden und Normalbereiche der intestinalen Eisenresorption beim Menschen. Eine kritische Uebersicht. Klin. Wschr., 45: 553.
- HERBERT, V. (1970): In: The Pharmacological Basis of Therapeutics (Goodman, L.S., en Gilman, A., Eds.). Macmillan, Londen en Toronto, p. 1399.
- HOEK, R. van, en CONRAD, M.E., (1961): Iron absorption. Measurement of ingested iron⁵⁹ by a human whole-body liquid scintillation counter. J. Clin. Invest., 40: 1153.
- HUSSAIN, R., WALKER, R.B., LAYRISSE, M., CLARK, P., en FINCH, C.A. (1965): Nutritive value of food iron. Am. J. Clin. Nutr., 16: 464.
- IKKALA, E., en SIURALA, M. (1964): Gastric lesion in iron deficiency anaemia. Acta haemat., 31: 313.
- JACOBS, A. (1970): Availability and absorption of dietary iron. Proc. R. Soc. Med., 63: 1215.
- JACOBS, A., RHODES, J., PETERS, D.K., CAMPBELL, H., en EAKINS, J.D. (1966): Gastric acidity and iron absorption. Brit. J. Haemat., 12: 728.
- JACOBS, A., LAWRIE, J.H., ENTWISTLE, C.C., en CAMPBELL, H. (1966^a): Gastric acid secretion in chronic iron-deficiency anaemia. Lancet, 2: 190.

- JACOBS, A., RHODES, J., en EAKINS, J.D. (1967): Gastric factors influencing iron absorption in anaemic patients. *Scand. J. Haemat.*, 4: 105.
- JACOBS, A., en MILES, P.M. (1969): Intraluminal transport of iron from stomach to small-intestinal mucosa. *Brit. Med. J.*, 4: 778.
- JACOBS, A., en MILES, P.M. (1969^a): Role of gastric secretion in iron absorption. *Gut*, 10: 226.
- JACOBS, A., en MILES, P.M. (1969^b): The iron-binding properties of gastric juice. *Clin. Chim. Acta*, 24: 87.
- JACOBS, A., en GREENMAN, D.A. (1969): Availability of food iron. *Brit. Med. J.*, 1: 673.
- JACOBS, A., en OWEN, G.M. (1969): Effect of gastric juice on iron absorption in patients with gastric atrophy. *Gut*, 10: 488.
- JACOBS, P., BOTHWELL, T.H., CHARLTON, R.W. (1964): Role of hydrochloric acid in iron absorption. *J. Appl. Physiol.*, 19: 187.
- JACOBS, P., CHARLTON, R.W., en BOTHWELL, T.H. (1968): The influence of gastric factors on the absorption of iron salts. *S. Afr. J. Med. Sci.*, 33: 53.
- KAY, A.W. (1953): Effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCl. An augmented histamine test. *Brit. Med. J.*, 2: 77.
- KELLOG, F., en METTIER, S.R. (1936): Effect of alkaline therapy for peptic ulcer on utilization of dietary iron in the regeneration of hemoglobin. *Arch. Int. Med.*, 58: 278.
- KIMBER, C.L., en MUKHERJEE, T. (1973): The effect of gastric secretions on iron attachment to the small intestine. *Pathology*, 5: 31.
- KOEPKE, J.A., en STEWART, W.B. (1964): Role of gastric secretion in iron absorption. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 115: 927.
- KROE, D., KINNEY, T.D., KAUFMAN, N., en KLAVINS, J.V. (1963): The influence of amino acids on iron absorption. *Blood*, 21: 546.
- KUHN, J.N., LAYRISSE, M., ROCHE, M., MARTÍNEZ, C., en WALKER, R.B. (1968): Observations on the mechanism of iron absorption. *Am. J. Clin. Nutr.*, 21: 1184.

- LAYRISSE, M., MARTÍNEZ-TORRES, C., en GONZÁLES, M. (1974): Measurement of the total daily dietary iron absorption by the extrinsic tag model. *Am. J. Clin. Nutr.*, 27: 152.
- LIEM, K.S. (1973): Absorptiepatroon van hemoglobine-ijzer bij de mens. *Academisch proefschrift*, Utrecht.
- LUKE, C.G., DAVIS, P.S., en DELLER, D.J. (1967): Change in gastric iron-binding protein (gastroferrin) during iron-deficiency. *Lancet*, 1: 926.
- MIGNON, M., RUSSEL, M.C., SEMB, L.S., MORGAN, E.H., FINCH, C.A., en NYKUS, L.M. (1965): Effect of gastric juice on the absorption of iron. *Surgical Forum*, 16: 319.
- MINOT, G.R., en HEATH, C.W. (1932): The response of the reticulocytes to iron. *Am. J. Med. Sci.*, 183: 110.
- MONTZ, R. (1969): Eisen Resorption bei Achlorhydrie. *Dtsche Med. Wschr.*, 94: 1503.
- MOORE, C.V. (1955): The importance of nutritional factors in the pathogenesis of iron-deficiency anaemia. *Am. J. Clin. Nutr.*, 3: 3.
- MOORE, J.M., en NEILSON, J. McE. (1963): Antibodies to gastric mucosa and thyroid in diabetes mellitus. *Lancet*, 2: 645.
- MULTANI, J.S., CEPURNEEK, C.P., DAVIS, P.S., en SALTMAN, P. (1970): Biochemical characterization of gastroferrin. *Biochemistry*, 9: 3970.
- MUNICHOODAPPA, C., en KOZAK, G.P. (1970): Diabetes mellitus and pernicious anaemia. *Diabetes*, 19: 719.
- MURRAY, M.J., en STEIN, N. (1968): A gastric factor promoting iron absorption. *Lancet*, 1: 614.
- MYREN, J., en SEMB, L.S. (1962): The number of parietal cells and the rates of gastric secretion before and after subcutaneous injection of large doses of histamine. *Gastroenterologia*, 98: 207.
- PALMER, H.E., PERKINS, R.W., en STUART, B.O. (1964): The distribution and deposition of radon daughters attached to dust particles in the respiratory system of humans exposed to uranium mine atmospheres. *Hlth. Phys.*, 10: 1129.
- PIRZIO-BIROLI, G., BOTHWELL, T.H., en FINCH, C.A. (1958): Iron absorption. II. The absorption of radioiron administered with a standard meal in man. *J. Lab. Clin. Med.*, 51: 37.

- POLLACK, S., KAUFMAN, R.M., en CROSBY, W.H. (1964): Iron absorption: effects of sugars and reducing agents. *Blood*, 24: 577.
- POWELL, L.W., en WILSON, E. (1970): In-vivo intestinal mucosal uptake of iron, body iron absorption and gastric juice iron-binding in idiopathic haemochromatosis. *Aust. Ann. Med.*, 3: 226.
- PRICE, D.C., REIZENSTEIN, P.G., CROHN, S.H., CRONKITE, B.P., en WASSERMAN, L.R. (1961): A method for studying iron absorption and loss by whole body counting. *Clin. Res.*, 9: 165.
- RAMSAY, W.N.M. (1957^a): The determination of iron in blood plasma or serum. *Clin. Chim. Acta*, 2: 214.
- RAMSAY, W.N.M. (1957^b): The determination of the total iron-binding capacity of serum. *Clin. Chim. Acta*, 2: 221.
- ROESCH, W.C. en PALMER, H.E. (1963): Persoonlijke mededeling. In: Warner, G.T., en Oliver, R. (1966): A whole-body counter for clinical measurements utilizing the "shadow shield" technique. *Phys. Med. Biol.*, 11: 83.
- SLEISENGER, M.H. (1971): Diseases of malabsorption. In: Cecil-Loeb Textbook of Medicine (Beeson, P.B., en McDermott, W., Eds.). Saunders, Philadelphia, Londen en Toronto, p. 1287.
- SHEARMAN, D.J.C., DELAMORE, J.W., en GARDNER, D.L. (1966): Gastric function and structure in iron deficiency. *Lancet*, 1: 845.
- SMITH, P.M. (1968): Gastric iron binding in hemochromatosis. *Lancet*, 2: 1143.
- TURNBERG, L.A. (1968): Gastric factor in iron absorption. *Lancet*, 1: 921.
- TURNBULL, A., CLETON, F., en FINCH, C.A. (1962): Iron absorption. IV. The absorption of hemoglobin iron. *J. Clin. Invest.*, 10: 1897.
- WALZ, A., PRIBILLA, W., HÄRING, R., en KOEPPE, P. (1970): Gleichzeitige Messung der Vitamin-B₁₂- und Eisen-resorption mit einem Ganzkörperaktivitätszähler nach Gastrektomie, Magenresektion und bei atrophischer Gastritis. *Dtsche Med. Wschr.*, 95: 25.
- WARNER, G.T. (1973): The use of total-body counters for the study of iron metabolism and iron loss. *Postgrad. Med. J.*, 49: 477.

- WAXMAN, S., PRATT, P., en HERBERT, V. (1968): Malabsorption of hemoglobin iron in pernicious anaemia: correction with intrinsic factor-containing substances. J. Clin. Invest., 47: 1819.
- WILL, G., en BODDY, K. (1967): Iron turnover estimated by a whole body monitor. Scot. Med. J., 12: 157.
- WILLIAMS, J. (1959): The effect of ascorbic acid on iron absorption in post-gastrectomy anaemia and achlorhydria. Clin. Sci., 18: 521.
- WILTINK, W.F., YBEMA, H.J., LEIJNSE, B., en GERBRANDY, J. (1966): The iron tolerance test. Measurement of absorption and utilization of a therapeutic dose of iron. Clin. Chim. Acta, 13: 701.
- WINTROBE, M.M. (1967): In: Wintrobe, M.M., Clinical Hematology. Lea en Febiger, Philadelphia, p. 131.
- WINTROBE, M.M., en LEE, G.R. (1974): In: Harrison's Principles of Internal Medicine (Wintrobe, M.M. e.a., Eds.). McGraw-Hill Book Company, New York, p. 1582.
- WYNTER, C.V.A., en WILLIAMS, R. (1968): Iron-binding properties of gastric juice in idiopathic haemochromatosis. Lancet, 2: 534.

Schrijver dezes werd op 24 mei 1937 geboren te Hilversum, alwaar hij van 1949 tot 1955 het R.K. Lyceum voor het Gooi bezocht. Daarna studeerde hij geneeskunde aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen. Het doctoraal examen legde hij af in 1961. In 1963 werd hij bevorderd tot arts. In 1964 huwde hij met Martina Maria van Rensen, geboren te Laren (N.H.). Tijdens de vervulling van de militaire dienst was hij aanvankelijk verbonden als docent aan de Kaderschool Geneeskundige Dienst te Amersfoort; vanaf september 1964 fungeerde hij als assistent op de interne afdeling van het Militair Hospitaal "Dr. A. Mathijssen" te Utrecht. Hier ving zijn opleiding tot internist aan, eerst onder leiding van Dr. L. Koster, vervolgens onder leiding van Dr. C.J. van Belle. Vanaf juni 1965 werd deze opleiding voortgezet in de Universiteitskliniek voor Inwendige Ziekten te Nijmegen onder leiding van Prof. Dr. C.L.H. Majoor. In oktober 1969 werd hij ingeschreven als internist in het Specialistenregister van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst. Hij is thans als wetenschappelijk hoofdamtenaar A verbonden aan de Kliniek voor Inwendige Ziekten te Nijmegen.

STELLINGEN.

1

De absorptie van hemoglobine-ijzer wordt door de afwezigheid van maagzuur eerder bevorderd dan geremd.

2

Een achylie is geen voldoende verklaring voor een ijzergebrek.

3

De aanwezigheid van occult bloed in de faeces maakt, ook bij een reeds aangetoond ulcus pepticum, nader onderzoek noodzakelijk.

4

De intraveneuze pyelografie mag niet worden beschouwd als een onderzoek dat bij patiënten met hypertensie routine-matig zou moeten worden verricht.

5

De diagnose acute obstetrische leververvetting kan alleen gesteld worden door de patholoog-anatoom.

6

De meetbaarheid van de invloed van genetische factoren op de groeisnelheid is afhankelijk van de levensfase.

Valk, I.M. (1972), Growth, 36: 291.

De stijgingen van de serumspiegels van de transaminasen GOT en GPT, die optreden tijdens de reconvalescentie van toestanden van ondervoeding, zijn een uiting van een herstel van de lever.

De hypothese, dat de effecten van de chelaatvormer d-penicillamine bij reumatoïde artritis althans voor een deel berusten op de mobilisatie van vroeger aangelegde goud-depôts, dient nader te worden onderzocht.

De suggestie, uitgaande van de verslaggeving in het KU-nieuws, als zouden de aan deze universiteit gepromoveerden nog steeds kunnen worden gepresenteerd als doctorandus, is meestal niet terecht.

Het bespelen van de blokfluit kan worden vergemakkelijkt door op het instrument een steun aan te brengen voor de rechter duim.

